

3466

Docteur GIET

*Chef de laboratoire
(Clinique Chirurgicale)
à la Faculté de Médecine de Paris*

Du traitement par le plomb

des

CANCERS ÉPITHÉLIAUX



ÉDITIONS S. D.

Paris, 12, rue de Hanovre

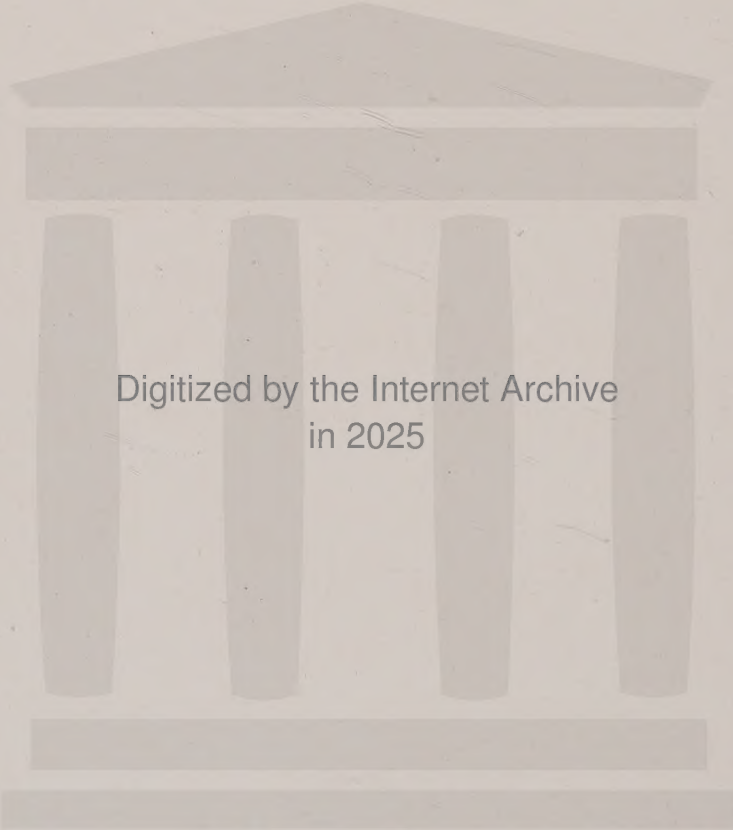
—

1928

Du traitement par le plomb

des

Cancers épithéliaux



Digitized by the Internet Archive
in 2025

Docteur GIET

*Chef de laboratoire
(Clinique Chirurgicale)
à la Faculté de Médecine de Paris*

Du traitement par le plomb
des
CANCERS ÉPITHÉLIAUX



ÉDITIONS S. D.
Paris, 12, rue de Hanovre

—
1928

A Monsieur le Professeur GILBERT (*in memoriam*)

A Monsieur le Docteur LOUIS RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laënnec

qui ont été mes premiers maîtres et m'ont
donné le goût des sciences médicales.

A Monsieur le Professeur CHAUFFARD

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Docteur BRODIN

Médecin des Hôpitaux

dont, en maintes circonstances, j'ai pu
apprécier le dévouement et la sympathie.

A Monsieur le Docteur AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Debrousse

qui, depuis quatre ans, n'a cessé de me prodiguer, avec ses soins éclairés, les marques d'une affection qui m'a profondément touché. Qu'il veuille bien être assuré de ma respectueuse et affectueuse reconnaissance.

A mon Maître, Monsieur le Professeur LEJARS,

*Professeur de clinique chirurgicale,
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.*

MON CHER MAÎTRE,

Lorsque, le 1^{er} mars 1921, vous m'avez fait l'honneur de me demander d'installer et de diriger votre laboratoire, la clinique chirurgicale de l'hôpital Saint-Antoine n'était pas ce qu'elle est aujourd'hui. Sans doute l'activité du service était aussi intense que par le passé, les consultations, les opérations, les urgences aussi nombreuses. Les locaux et le matériel se trouvaient d'une insuffisance notoire. Le laboratoire, inutilisé depuis le début de la guerre, était relégué en un misérable réduit, tout rempli de bocal, de pièces anatomiques, au milieu desquels on trouvait quelques instruments poussiéreux : un microscope, une étuve, un microtome, une centrifugeuse.

Pour tout dire, l'inexpérience du chef de laboratoire égalait la modestie de l'installation.

Vous m'avez fait confiance. Au fur et à mesure des crédits disponibles, le laboratoire s'est installé, à l'ombre de vos salles d'opérations. Vous m'y avez aidé en me soutenant de vos conseils et lumières.

Combien de fois, alors que je vous assistais dans vos opérations, n'êtes-vous pas venu me chercher dans « mon atelier » (disiez-vous), et combien de fois n'avez-vous pas rappelé en ma faveur, pour me sortir d'un diagnostic épineux, vos souvenirs, sans doute déjà lointains, d'anatomie microscopique ?

Les jours et les ans ont passé. De nouveaux bâtiments se sont élevés, un laboratoire digne de ce nom y a trouvé place, pourvu d'un matériel nécessaire, au moins en ce qui concerne l'anatomie microscopique, les recherches et analyses courantes, un laboratoire à peu près digne d'un des services de chirurgie les plus actifs de Paris.

Laissez-moi aujourd'hui, mon cher Maître, vous dire combien je vous suis respectueusement reconnaissant de l'affection paternelle que vous m'avez témoignée depuis de si longues années. Pendant six ans, vous avez permis que je partage, en vous assistant dans vos opérations, votre vie chirurgicale. En dépit des absences et irrégularités nécessitées par une longue et récente maladie, vous avez tenu à ce que je conserve mes fonctions et poursuive mes études dans votre laboratoire. Comme moi vous avez compris que l'inaction, même nécessitée par une cure de repos prolongée, est le pire des maux. Vous avez voulu que, dans la mesure où mon état de santé me le permettait alors, je reste au contact de vos malades, à proximité de vos salles d'opérations, où quotidiennement vous prêchez d'exemple avec une vigueur et une résistance que bien des jeunes vous envient.

Vous avez voulu que je m'associe, pour ma part, à l'enseignement de vos élèves, dans cet amphithéâtre où, chaque matin, vous donnez à la « jeunesse » avec un peu de votre science, beaucoup de votre cœur et de votre affection.

Aux heures tristes et démoralisantes, vous ne m'avez pas ménagé vos encouragements. Permettez-moi de vous rappeler la lettre que vous m'adressiez, il y a trois ans, à l'occasion d'un deuil récent : « ... J'ai confiance que vous surmonterez tout, « votre courage et votre résistance physique et morale (la dernière n'est pas la moins puissante) m'en sont garants. Après « ces épreuves répétées, nous retrouverons, vous et moi, les « jours d'activité tranquille et de long espoir. C'est que vous « avez trop longtemps vécu ma vie, pour que je ne vive pas, « moi aussi, la vôtre. »

C'est en me permettant de vivre un peu votre vie, mon cher Maître, que j'ai pu vous mieux comprendre et mieux vous estimer. Vous êtes l'éducateur qui instruisez plus encore par l'exemple que par la parole. C'est l'avis unanime de tous vos élèves : quand ils quittent votre clinique, vos jeunes stagiaires vous l'ont assez répété. Comme moi, et pourtant moins, à votre école ils ont reconnu la profonde vérité du vieil adage, sur lequel nous avons tous plus ou moins longuement disserté, en philosophie : « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme ».

En vous remerciant d'accepter la présidence de ma thèse, laissez-moi vous dire, mon cher Maître, ma profonde et respectueuse reconnaissance pour tout ce que je vous dois.

INTRODUCTION

Nous nous excusons de faire paraître sur un sujet de cette importance un travail aussi incomplet. Nos premières tentatives de thérapeutique anti-cancéreuse par les métaux colloïdaux et ionisés ne datent que d'un an: c'est dire l'impossibilité où nous sommes de parler de résultats définitifs en pareille matière.

Si partielles et incomplètes qu'elles soient, il nous a semblé à la fois intéressant et utile de publier quelques unes de nos premières constatations sur le traitement d'une maladie, où, à tout prendre, toute idée neuve a droit de cité, étant donné l'ignorance où nous sommes encore de la pathogénie comme du traitement spécifique des tumeurs malignes.

Nous nous réservons de communiquer, dans quelque temps, de plus complets résultats ainsi que de nouvelles et plus nombreuses observations: le nombre des malades dont nous entreprenons le traitement devenant chaque jour plus considérable.

Depuis près de huit ans que nous étudions, tant cliniquement qu'au microscope, les cancers traités à la clinique chirurgicale de M. le Professeur Lejars, ainsi que dans les autres services de l'Hôpital Saint-Antoine (radiothérapie en particulier), plus de 1.200 cas ont été examinés par nous. Malheureusement trop souvent incomplète, cette étude a néanmoins servi de base à notre éducation cancérologique. Qu'ils aient été opérés dans le service ou dirigés vers les spécialistes radium et radiothérapeutes (MM. les Docteurs Rubens-Duval pour le radium, Solomon et Gibert pour les rayons X), la plupart de ces malades ont été revus et suivis, biopsiés et, souvent re-biopsiés, ce qui, jusqu'à présent, est encore la

meilleure façon de suivre les progrès d'une tumeur maligne, comme aussi les étapes de son évolution vers la guérison.

Nous nous sommes toujours attaché, suivant en cela les conseils de notre prédécesseur au Laboratoire, M. le Dr Rubens-Duval, à la recherche et à l'analyse des réactions locales de défense organique contre les cancers irradiés ou non encore traités.

Nous avons, de la sorte, et peu à peu, acquis la conviction formelle que, dans le traitement des tumeurs malignes, la qualité de la stroma-réaction est à considérer pour le moins au même titre que la malignité cytologique du néoplasme. Bien souvent nous avons orienté la thérapeutique de tel ou tel cancéreux en nous basant moins sur l'aspect clinique des lésions et sur la morphologie cytologique de la tumeur que sur la variété et l'activité de la réaction de défense. Nous n'avons jamais eu à nous en repentir, à tel point que, déjà en 1926, nous écrivions en collaboration avec le Dr Brocq, dans le numéro de novembre du Journal de Médecine et Chirurgie pratiques, les lignes suivantes qui ont pu sembler quelque peu osées à certains.

*« C'est, à notre avis, une grosse erreur de croire que
« l'organisme reste indifférent à l'envahissement cancé-
« reux. Il est des cas, exceptionnels sans doute, mais
« scientifiquement prouvés, de cancers indubitables, gué-
« ris sans traitement. A moins de supposer une résorp-
« tion et une cytolyse spontanées de la tumeur, faits qui
« vont à l'encontre de tout ce que nous connaissons sur
« l'évolution des tumeurs malignes, il faut bien admettre
« un processus de défense organique quelconque.*

*« On décrit sous le nom de stroma-réaction l'état
« inflammatoire qui précède ou accompagne l'envahis-
« sement néoplasique des tissus. Cet état inflammatoire
« jouerait en quelque sorte, au dire de certains auteurs,
« un rôle préparatoire et adjuvant vis-à-vis du néo-
« plasma.*

« Nous ne le pensons pas. Des travaux récents, si
« clairement résumés dans le rapport de Rubens-Duval
« au Congrès de Strasbourg, et de notre expérience per-
« sonnelle, il ressort que la stroma-réaction est, avant
« tout, un processus de défense organique in-situ. Et,
« d'ailleurs, cette réaction à polynucléaires, à éosino-
« philes, à lympho et plasmocytes, cette réaction qui
« aboutit le plus souvent à la néoformation conjonctive
« de compensation, à l'encerclement fibreux cicatriciel
« du bourgeon cancéreux, parfois même à la macropha-
« gocytose des éléments néoplasiques, cette réaction
« n'est pas différente de celle qui accompagne les pro-
« cessus inflammatoires d'origine microbienne et para-
« sitaire. »

« L'étude, par biopsies en série, des tumeurs soumises
« aux agents physiques montre en effet, (et les radio
« et radiumthérapeutes qui ont étudié le mode d'action
« des rayons, le savent bien), que la guérison des can-
« cers est la conséquence d'un double processus: action
« directe sur la cellule maligne et destruction de celle-ci
« par cytolysé ; action indirecte, par activation des
« moyens de défense des tissus sains voisins. »

Et nous terminions cet article sur la « Pathogénie du Cancer » en caressant l'hypothèse, commune à tant d'autres cancérologues, de la possibilité d'une immunité spontanée ou même artificielle vis-à-vis des tumeurs malignes.

C'est imbu de ces idées que nous avons tenté la thérapeutique par le Plomb et les métaux lourds (le cuivre en particulier) de quelques cancéreux abandonnés par chirurgiens et radiumthérapeutes. Rien d'étonnant à ce que nous ayons cherché l'explication de l'action indubitable du Plomb sur l'évolution des néoplasmes dans une modification ou non de la stroma-réaction de défense.

Les observations que nous publions sont encore incomplètes pour la plupart: les malades restant en traitement. Nous n'avons pas hésité cependant à les faire pa-

raître, persuadé d'avoir fait œuvre utile et désirant que d'autres cancéreux profitent des bons effets, que nous croyons certains, d'une thérapeutique peut-être moins dangereuse que beaucoup de cancérologues ne se l'imaginent.

Après avoir succinctement résumé les idées théoriques qui nous ont amené à ce genre de traitement, étudié les différents produits utilisés et notre technique générale d'administration du Plomb, nous verrons les résultats obtenus. Si minimes soient-ils, ils acquièrent une valeur considérable du fait que nous n'avons soigné, jusqu'à présent, que des malades abandonnés par médecins et chirurgiens.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous donnerons notre manière de comprendre l'action du Plomb dans les cancers.

LES RAISONS QUI NOUS ONT INCITÉ A ESSAYER LA THÉRAPEUTIQUE PAR LE PLOMB DANS LES CANCERS ÉPITHÉLIAUX

Si l'on en croit l'intéressant article de M. Albert Garrigues, paru dans *Savoir*, décembre 1922, le traitement des cancers par le Plomb n'est pas absolument nouveau: Oribase, médecin de l'empereur Julien, triturait les huiles médicamenteuses et suc de plantes dans un mortier de plomb, avec un pilon de plomb. Ces huiles se chargeaient de métal et devenaient ainsi admirables contre les ulcères cancéreux. Depuis, de nombreuses pâtes et pommades à base de Plomb ont été utilisées contre le cancer, entre autres l'emplâtre de Dorvault (1898), à base de céruse et de minium.

D'autres métaux que le Plomb ont été et sont encore expérimentés: l'arsenic, le mercure, la chaux, le sélénium et surtout le cuivre. Gaube (du Gers) a été, à notre connaissance, le premier à utiliser, dans les tumeurs malignes, l'action nécrosante du cuivre. Wallon, en 1923, publie les résultats, qui ne manquent pas d'intérêt, du traitement des cancers inopérables par le Cuivre Ionisé. Le vanadium, le platine, l'argent et l'or ont été essayés, ils le sont encore aujourd'hui, avec des résultats qui varient selon les auteurs.

De l'avis de tous les expérimentateurs, le Plomb est, de tous les métaux, le meilleur agent anti-cancéreux.

Borrel, de Coulon et Boëz, puis P. Girard étudient l'action du Plomb et celle du K., du Ca, du Baryum, du Cuivre, du Sélénium, de l'Or, de l'Argent et du Fer, en

utilisant des méthodes nouvelles, et qui leur sont personnelles, d'ionothérapie. Par endosmose, ils parviennent à imprégner le tissu néoplasique (greffes cancéreuses de souris à souris), des sels de ces métaux (chlorures, nitrates,) et obtiennent des régressions rapides et définitives des tumeurs. Or, les meilleurs résultats obtenus l'ont été avec les sels de plomb.

C'est principalement à la suite des retentissantes communications de W. Blair Bell et de ses collaborateurs de Liverpool, de Wood et de Duroux (de Lyon), que la thérapeutique, par le Plomb, des tumeurs malignes, est devenue d'actualité tout en se généralisant.

Lorsqu'ils parurent, en 1922, 1924 et 1925, les articles et communications de Blair Bell ne manquèrent pas de nous impressionner. Ils annonçaient une guérison de 18 % des cancéreux graves entrepris. C'était un merveilleux succès.

Une double difficulté nous empêcha alors d'expérimenter nous-mêmes cette nouvelle thérapeutique: d'une part, la grande toxicité des produits utilisés et les accidents souvent mortels qu'ils déterminaient; d'autre part, l'impossibilité où nous étions de préparer des solutions colloïdales de plomb d'une concentration aussi élevée. Les solutions utilisées par les auteurs anglais étant, du fait même de leur haute teneur métallique, fort instables; nous n'avions aucun moyen de nous en procurer.

Et, cependant, ce mode de thérapeutique nous attirait.

Dans l'article précité sur la pathogénie du cancer, après avoir résumé les diverses théories actuellement en présence, nous ajoutons: « Qu'il y ait des microbes, des « virus cytotropes, qu'il y ait une substance chimique « spéciale ou non (tréphone de Carrel) à l'origine du « cancer, nous ne sommes guère plus renseignés sur la « nature intime du phénomène. Ce phénomène est, avant « tout, cellulaire: c'est un trouble physico-chimique du « métabolisme protoplasmique, c'est une modification

« physique ou électrique de l'équilibre colloïdal du nu-
« cléocytoplasme (Lumière). Lorsque les physiciens leur
« auront donné les moyens de surprendre la vie intime
« de la cellule, peut-être les biologistes arriveront-ils à
« saisir le processus de la cancérisation. »

Or, les recherches expérimentales des physico-chimistes et biologistes tendent à confirmer cette assertion.

A l'étude statique des tissus morts et fixés, succède de plus en plus l'étude en quelque sorte dynamique de la cellule ; la morphologie microscopique se complète chaque jour de la recherche et de la mise en évidence, par des méthodes sans cesse nouvelles, des énergies nucléocytoplasmiques. Les beaux travaux de Leduc, de Nantes, sur la *Théorie physico-chimique de la Vie* et la *Biologie synthétique* (1910-1912), rapportées aux phénomènes de diffusion et d'osmose, les premiers en date, à notre connaissance, sur la physico-chimie cellulaire, sont trop connus pour que nous insistions.

On considère de plus en plus, avec Bohn, les êtres vivants comme formés d'une multitude de systèmes vibrants et polarisés (les cellules), baignant dans un milieu de viscosité variable et indifférent (les tissus conjonctifs). On peut supposer que les cellules normales et saines émettent et reçoivent par résonnance une certaine quantité d'énergie, tant vitale que fonctionnelle, dont la somme ou partie se traduit par l'émission et la réception de vibrations d'une longueur d'onde et de fréquence données. Cette énergie vibratoire serait la même pour tous les éléments d'un même tissu sain. Les vibrations émises présideraient aux phénomènes d'interactions cellulaires. On peut supposer également que l'énergie émise ou captée par la cellule cancéreuse se différencie de celle émise et captée par la cellule saine par des vibrations de longueur d'onde et de fréquence différentes, conséquence du métabolisme spécial de la cellule anarchique.

Gurwitsch, de Moscou, a étudié cette énergie ; il appelle radiations mitogénétiques l'énergie radiante qui préside

à la dislocation du centrosome et à la mise en branle de la mitose.

On connaît l'admirable expérience de Magrou: ayant remarqué que la prolifération épithéliale consécutive à l'inoculation d'une plante par le bactérium *Tumefaciens* se produit, non pas au point même inoculé mais à une certaine distance du bactérium, Magrou a l'idée de rechercher en vertu de quel principe l'action du microbe se manifeste ainsi à distance.

Il se sert d'une racine de bulbe d'oignon, convenablement préparée et humectée par un goutte-à-goutte d'eau. Face à la zone de croissance, et perpendiculairement à la racine, il place l'extrémité brisée d'une pipette contenant du bac. *Tumefaciens*. (La pipette restant à 5 mm. de la racine.)

Après trois heures d'exposition, il débite en coupes sériées la zone radiculaire repérée, et constate, en dénombrant les mitoses, qu'il y a dans la moitié de la radicelle située du côté de la pipette, en moyenne 30 à 40 % plus de divisions que dans l'autre moitié.

Pour s'assurer qu'il n'y a pas eu transport de bacilles de la pipette vers la racine et inoculation de celle-ci, Magrou recommence l'expérience en interposant une mince lamelle de verre: le phénomène ne se reproduit pas.

Magrou répète plusieurs fois l'expérience en interposant, non plus une lamelle de verre, mais une lamelle de quartz: le phénomène des excès de mitoses se reproduit à chaque fois, et toujours dans les mêmes proportions.

Il faut bien admettre que la radicelle a été influencée par la présence à distance du bactérium. Que cette influence a été maxima dans la zone avoisinant la pipette. Que cette influence a été de nature vibratoire, sans projection de manière organique. Enfin que cette énergie vibratoire, à la manière des rayons ultra-violets, est de nature à traverser une lamelle de quartz.

Poursuivant l'étude du rayonnement mitogénétique tissulaire qui, d'après eux, est un principe universel, et dont la source première siègerait dans le sang de l'animal adulte, Gurwitsch et ses collaborateurs sont parvenus, par l'interposition d'écrans variés, à mesurer approximativement les longueurs d'onde des vibrations mitogénétiques : elles sont de 2.370 à 1.190 Angströms, c'est dire qu'elles rentrent dans la gamme des rayons ultra-violets. Les essais de Frank, dans le but de photographier ces radiations, faute d'une technique au point, n'ont pas encore abouti. Or : « La source de l'énergie qui « fournit le travail de la mitose provient de la décomposition de la glycose (ou du glycogène?), (analogie complète avec le processus musculaire). Dans les cellules « où une mitose ne peut se produire, l'énergie libérée par « cette décomposition se dissipe en « rayonnement mitogénétique »... Le cancer occupe une place à part. Son « métabolisme glycogénétique, d'une intensité hors ligne, « peut pourvoir aux deux effets simultanés : divisions « cellulaires et radiations mitogénétiques. En envisageant ce fait que, dans le cancer, la vascularisation est « minimale, on conçoit bien l'importance de la radiation « mitogénétique intrinsèque des tissus de la tumeur, « comme une source de stimulation des mitoses. » (Gurwitsch, *Bulletin d'Histologie appliquée*, mai 1928.)

Ces hypothèses et expériences sont à rapprocher des idées de M. Jean Perrin, pour qui l'origine des cancers se trouverait dans la perturbation de l'irradiation normale des tissus par des éléments radio-actifs, tels que Potassium, etc... Du reste, l'existence des radiations mitogénétiques intrinsèques ne va pas à l'encontre de l'existence de radiations du même type, extrinsèques ; radiations qui, d'après M. Perrin, prendraient naissance au centre ou dans l'écorce terrestre et rentreraient dans la catégorie des rayons ultra-X.

Et, pour expliquer l'envahissement destructif et progressif si caractéristique du boyau cancéreux, on peut considérer que : « la cellule normale est en équilibre

« électro-colloïdal sous l'influence de facteurs rayon-
« nants de fréquence donnée. Ces facteurs produisent des
« réactions déterminées, s'accompagnant d'émission de
« radiations de fréquence définie. Une cellule devenue
« atypique (cancéreuse) sous l'influence de ses rayonne-
« ments mitotiques peut produire les décompositions des
« corps organiques (photolyse), qui constituent la diges-
« tion artificielle de Daniel Berthelot. Cette lyse expli-
« querait la rupture de la barrière anatomique, l'envahis-
« sement et la destruction des tissus voisins. » (Kotza-
reff).

En résumé, les expériences biologiques des physico-
chimistes font ressortir que l'énergie vitale de la cellule
se manifeste surtout sous une forme vibratoire, attei-
gnant son maximum d'intensité au moment de la mitose.

Il n'est pas prouvé que les virus cytotropes de Philib-
bert, que les ultra-virus de Gye et Barnard, ou même les
tréphones de Carrel n'agissent pas de cette manière
sur le complexe colloïdal du nucléo-cytoplasme pour y
déterminer la mitose atypique. Les expériences de M.
Perrin sur les phénomènes de résonnance vibratoire de
la lumière visible et invisible, résonnance pouvant en-
traîner ruptures et dislocations moléculaires, tendraient
à le laisser supposer.

Quoi qu'il en soit, et pratiquement, nous savons fort
bien que les rayons X, convenablement dosés, détruisent
le tissu cancéreux, soit qu'ils agissent directement sur
le tissu néoformé, soit qu'ils agissent indirectement
(expérience de Bayet sur les greffes de souris), ou des
deux façons à la fois.

Tout en détruisant le tissu cancéreux, ces mêmes
rayons, aux mêmes doses, excitent le tissu sain voisin.
Or, l'action des rayons X ne peut se comprendre que
sous le mode de phénomènes de résonnance intra-pro-
toplasmique.

Puisqu'une seule et même variété de vibrations s'ac-
corde avec le tissu sain et disloque le tissu cancéreux,

il faut bien admettre que les deux tissus possèdent des capacités vibratoires différentes.

Admettant, à priori, les conclusions de Blair-Bell, et que le Plomb reste fixé sur le tissu cancéreux, au même titre que sur les cellules choriales, ne peut-on espérer qu'il fera écran et éteindra, dans certaines conditions à déterminer, les radiations anormales émises ou reçues par ce tissu, de même qu'il absorbe, en d'autres circonstances, les radiations X et γ ? A moins qu'il n'agisse directement sur l'élément cytologique, en se fixant par adsorption sur les nucléo-protéines du noyau, ce qui revient au même.

Autre conséquence: si cette fixation élective du Plomb existe, ne pourrait-on pas, en irradiant le tissu ainsi imprégné, modifier, *in-situ*, voire augmenter, l'action des rayons X ou γ en déterminant la production de rayons secondaires d'un heureux effet thérapeutique?

Sans doute ces hypothèses, pour le moins simplistes, ne reposaient sur aucun fait précis, hors l'électivité de fixation admise par les auteurs anglais et la nature vibratoire, qui nous semble démontrée, de l'énergie cytoplasmique.

LES PRODUITS UTILISÉS

Nous eûmes alors la bonne fortune de rencontrer M. Eugène Fouard, chimiste-expert près le tribunal de la Seine, qui, dans son laboratoire de Montreuil, étudiait et mettait au point une méthode nouvelle de préparation de colloïdes métalliques: les granions. C'est en expérimentant sur les phénomènes diastasiques, qu'il compare aux phénomènes d'adsorption colloïdale, que M. Fouard parvint à construire de toutes pièces des colloïdes spéciaux et d'architecture toute nouvelle.

Complexes organo-métalliques, les granions diffèrent, en effet, totalement des métaux colloïdaux actuellement connus. L'élément actif existe dans ces préparations sous un état de division ultime, en atomes isolés, provenant de la décharge électrique d'ions-métal sur des granules colloïdaux d'amylose pur, amylose extrait de l'amidon végétal.

Sans insister sur le mode d'obtention délicat de ces colloïdes métalliques, ce qui est au-dessus de notre compétence, on peut dire, schématiquement, que, sur un colloïde amylicé, indifférent et neutre, qui lui sert de substratum, le métal se trouve adsorbé sous une forme « ultra-colloïdale », en réalité moléculaire.

Outre cette extrême division moléculaire, la technique d'ultra-filtration, utilisée par M. Fouard, technique personnelle et qu'il a décrite dans sa communication à l'Académie des Sciences (1927), dans son article de la Revue *Les Colloïdes* (Mars 1927), lui permet d'obtenir un métal d'une pureté rigoureuse, absolument débarrassé de toute trace d'impureté, sauf le substratum colloïdal organique.

En ce qui concerne le cancer, de fort intéressants résultats avaient déjà, en 1923, été publiés, à la Société de Médecine de Paris, par le docteur Wallon qui avait utilisé les « granions » de cuivre. M. Fouard mit à notre disposition des granions de Plomb, nous demandant d'en expérimenter la toxicité sur l'animal, et, le cas échéant, de les utiliser pour le traitement de nos cancéreux (1).

LES GRANIONS DE PLOMB

Les granions de Plomb Fouard sont présentés en ampoules de 2 cm³. A froid, ils sont composés d'un liquide clair (l'eau de suspension) et d'un précipité brun foncé. Tel que, le produit est inactif ou dangereux. Par agitation, on peut l'homogénéiser partiellement, homogénéisation insuffisante.

Avant l'emploi, il suffit de faire bouillir l'ampoule quelques secondes pour homogénéiser et ioniser complètement son contenu.

Les granions ainsi préparés ont une couleur noire homogène. A l'ultra-microscope, ils apparaissent comme constitués par un hydrosol rempli de micelles plus ou moins nombreuses selon les concentrations, micelles animées d'un mouvement brownien très rapide. La coloration ultra-microscopique des granules varie suivant leur grosseur. Entre lame et lamelle, le mouvement brownien persiste pendant plus de trois heures, à la température du Laboratoire. De fait, l'homogénéisation de l'ampoule, après ébullition rapide se maintient plusieurs heures. Mais, lorsqu'elle disparaît et que se produit la floculation, on ne peut, en ébouillantant l'ampoule, obtenir une seconde fois un produit homogène. Le granion définitivement floculé est mort: il ne peut plus servir.

(1) Nous remercions bien sincèrement M. Fouard de la sympathie qu'il nous a témoignée et de l'amabilité avec laquelle il a mis à la disposition d'un profane comme nous ses connaissances si précieuses de la physico-chimie.

La teneur en plomb métallique des granions varie avec les préparations. Nous avons utilisé des granions de Plomb à 0 gr. 0005 par cm³, puis 0 gr. 001. Enfin, à notre demande, M. Fouard nous a fait parvenir des granions de Plomb et de Cuivre mélangés.

TOXICITÉ DES GRANIONS. — Nous avons étudié la toxicité des granions de Plomb sur les petits animaux de Laboratoire.

1° *Sur les souris blanches.* — Une injection de 1/4 de cm³ sous la peau du dos ne détermine aucun trouble notable.

Une injection de 1/2 cm³ laisse l'animal dans un état de torpeur et d'abattement d'une durée de 15 à 20 minutes.

Nous avons répété, sur les mêmes animaux, des injections de 1/2 cm³. quotidiennes, pendant 5 jours. Un seul animal est mort le sixième jour. Les autres, la période de torpeur passée, ont repris leur activité normale. A noter que deux souris, qui n'étaient pas cancéreuses, ont présenté, pendant un mois environ, de petites nodosités sous-cutanées, dures comme des grains fins de plomb de chasse, au niveau des injections. Ces petites nodosités se sont spontanément dissipées. A l'examen de l'une d'elles, nous avons trouvé des résidus d'un tissu inflammatoire banal.

Un troisième lot de souris a reçu des doses bi-hebdomadaires de 1 cm³ de granions Fouard. Les animaux ont, après chaque injection, présenté des signes de choc (torpeur accentuée, durant de une demi-heure à une heure, émission d'urine dès la piqure, abattement prolongé). Le lendemain de la troisième injection, l'un des animaux est mort. Il n'a été décelé aucune trace de la piqure. Les autres souris n'ont pas été spécialement suivies. Elles furent, par la suite, réunies à un lot de souris à cancériser.

2° *Sur les cobayes.* — Un lot de trois cobayes a reçu, trois fois la semaine, un cm³ de plomb Fouard ionisé, les injections étaient faites sous la peau du ventre et du thorax. Ces animaux ont présenté ou non des phénomènes de choc à la suite des injections, phénomènes beaucoup moins accentués que ceux observés sur les souris. Nous avons, de la sorte, fait dix injections. Les trois animaux ont survécu. Ils ont été surveillés pendant plus d'un mois, puis réunis aux autres cobayes.

Nous avons donc, à différentes reprises, injecté à de petits animaux, des doses de plomb égales à celles qui nous ont servi en thérapeutique humaine. Chaque fois, ou presque, nous n'avons observé d'autre trouble qu'un état de choc plus ou moins marqué (à noter que les injections ont été faites sous la peau et non directement dans le sang circulant). La souris du troisième lot, morte à la suite de la troisième injection, avait reçu, toute proportion gardée, une dose de plomb éminemment supérieure à celle utilisée en thérapeutique humaine.

L'étude de la toxicité des granions de Plomb a été faite, d'une manière beaucoup plus précise et scientifique, par M. le Professeur Roussy et ses collaborateurs. Il ne nous appartient pas d'en publier les résultats, que nous ne connaissons, d'ailleurs, que très imparfaitement, et seulement d'après ce que nous en a dit M. Fouard. Il est, en tous cas, prouvé que l'on peut, sans inconvénient sérieux, utiliser les granions de Plomb par la voie intra-veineuse, au moins aux doses que nous préconisons.

POSOLOGIE. — Nous nous sommes servi, chez nos malades, de cette seule voie intra-veineuse (pli du coude). Dans chaque cas, nous nous sommes entourés des précautions suivantes : examen des urines (recherche du sang, de l'albumine et du sucre) ; examen du sang (recherche de l'azotémie, numérations globulaires (rouges et blancs), pourcentage leucocytaire ; examen clinique du cœur et du foie. Nous n'avons pas recherché le mode d'élimination du métal par les urines.

Les malades, traités aux granions de Plomb intra-veineux, ont tous, et à chaque injection, présenté les symptômes suivants: dans la demi-heure ou l'heure qui suit la piqûre, les malades sont pris d'un frisson généralisé, dont l'intensité varie avec chaque individu et avec la dose de granions injectée. Ce frisson s'accompagne de céphalée, de nausées, parfois de vomissements. Il dure de quelques minutes à une demi-heure. Souvent, au lieu d'un frisson unique, le malade éprouve une série de petits frissons partiels ou généralisés, qui se succèdent pendant plusieurs heures. A noter également des lancements, des picotements dans les cuisses, les jambes et le long du rachis. Enfin, fait important selon nous, et sur lequel nous reviendrons plus loin, tous les malades ont accusé, dans les heures qui suivent l'injection, des douleurs plus ou moins vives, sensations de déchirures, de brûlures, de picotements et tiraillements au niveau de la tumeur dont ils étaient porteurs ou à son voisinage immédiat.

Le traitement a comporté, dans chaque cas, une série de dix à quinze injections de 1 à 2 cm³, à raison d'une tous les deux ou trois jours,— un repos d'un mois, — et une nouvelle série de piqûres.

En raison des phénomènes de choc habituellement consécutifs à l'injection des granions de Plomb (phénomènes qui, croyons-nous, sont dus à la présence du colloïdes amylacé, bien que nous n'ayons jamais rencontré de symptômes semblables avec les granions de Cuivre cependant d'architecture et de composition identiques), nous n'avons utilisé ces granions que sur des malades ou hospitalisés ou demeurant au voisinage immédiat de l'hôpital, malades pouvant rentrer chez eux avant le début des incidents.

Dans tous les autres cas, nous avons utilisé les produits suivants: Plomb colloïdal de Dausse, et Plomb de Duroux, appelé aussi Néotrope.

A l'heure où nous écrivons ces lignes, et depuis quelques jours seulement, impressionné par les phénomènes

de choc consécutifs aux injections de granions de Plomb, dont nous lui avons fait part, M. Fouard a modifié quelque peu ses méthodes de purification. Il avait remarqué que plus la purification était répétée, plus longtemps le colloïde était au contact de l'air, et plus les phénomènes d'oxydation étaient marqués. Il s'est demandé si les symptômes de choc signalés n'étaient pas la conséquence de la présence, dans les granions, d'oxyde de Plomb ou autres impuretés d'oxydation.

Par une filtration plus rapide et à l'abri de l'air, M. Fouard a obtenu des granions de Plomb dont l'administration ne s'accompagne plus d'aucun choc notable.

Ce nouveau Plomb a été expérimenté (D^r Huguenin) sur des lapins, à raison de dix centimètres cube à 0 gr. 001 intra-veineux, quotidiens, sans le moindre accident.

Enfin, M. Fouard lui-même, s'est fait injecter, d'abord dans les muscles, cinq centimètres cube des nouveaux granions de Plomb, puis cinq centimètres cube intra-veineux, sans éprouver la moindre indisposition.

Nous nous proposons d'expérimenter sous peu ce nouveau granion de Plomb sur nos cancéreux inopérables, nous demandant si, toutefois, les phénomènes de choc observés ne sont pas dus, moins aux granions eux-mêmes, qu'à l'état physico-chimique spécial du sang de nos malades souvent cachectiques.

PLOMB COLLOIDAL DAUSSE

Ce Plomb a été étudié et expérimenté depuis 1923, non seulement par les Laboratoires Dausse, mais aussi par notre ami, le D^r Tilmant, qui a bien voulu nous aider de ses conseils avertis et de sa déjà longue expérience en la matière.

Les laboratoires Dausse nous ont procuré une première solution ainsi formulée:

Plomb	0 gr. 10
Lysalbine.....	2 gr. 40
Gomme	5 gr.
Eau	500 gr.

Cette solution, livrée en ampoules de 2, 3, et 5 cm³, contient donc 0 gr. 0002 de Plomb par cm³.

A notre demande, les Laboratoires Dausse nous ont fait remettre une solution dix fois plus concentrée, dont voici la formule par cm³:

Plomb	0 gr. 002
Lysalbine	0 gr. 004
Gomme	0 gr. 01
Eau	1 cm ³ .

Solution contenant donc 0 gr. 002 de Plomb par cm³.

Comme la précédente, cette solution nous a été livrée en ampoules de 2, 3 et 5 cm³, soit 0 gr. 004, 0 gr. 006 et 0 gr. 010 de Plomb par ampoule.

Le Plomb colloïdal Dausse se présente sous l'aspect d'un liquide jaune citrin, parfaitement transparent, et à peu près obscur à l'ultra-microscope; il est préparé à la manière des collobiases Dausse.

Qu'il soit chauffé ou non, le Plomb Dausse reste obscur à l'intra-microscope (à peine voit-on de rares granules traverser le champ microscopique).

Alors que la conservation et l'activité des granions paraissent jusqu'à présent indéfinies (il suffit de chauffer le granion précipité pour lui redonner son activité), les solutions de Plomb Dausse précipitent, à la longue, sous la forme d'un granulé extrêmement fin, adhérent au verre de l'ampoule. Dans ce cas, ni l'agitation prolongée, ni le chauffage léger ne nous ont donné de redissolution. La précipitation, d'ailleurs, ne se fait que dans les ampoules vieilles de plus de deux mois, et renfermant la solution concentrée à 0 gr. 002.

Nous n'avons pas expérimenté nous-mêmes la toxicité du Plomb Dausse, nous en remettant entièrement à l'expérience de notre ami, le Dr Tilmant, qui nous a affirmé le peu de toxicité de ces différentes solutions; affirmation confirmée, d'ailleurs, par les Laboratoires Dausse.

Nous avons administré la solution Dausse, de même que les granions, par la voie intra-veineuse. Chez les malades, dont nous publions ci-après les observations, nous n'avons utilisé que la solution concentrée, en surveillant l'état sanguin, le système hépato-rénal, et le cœur.

Les injections ont été hebdomadaires, elles ont débuté d'emblée par 5 cm³ pour atteindre rapidement 7 et 10 cm³, soit 0 gr. 010 à 0 gr. 020 par injection. Après 10 ou 12 injections, repos de un mois environ, puis nouvelle série.

Nous n'avons, avec le Plomb Dausse, jamais noté la moindre réaction de choc. C'est ainsi que nous avons pu traiter des malades habitant la banlieue, et qui retournaient chez eux sitôt faite la piqûre.

Par contre, et de même qu'avec les granions, les malades nous ont d'eux-mêmes averti qu'après chaque injection et pendant les 6 à 12 heures qui suivent, ils ont éprouvé des douleurs, des picotements, des brûlures au niveau de la région tumorale. Ces symptômes ont toujours été moins accentués que ceux provoqués par les granions de Plomb, mais ils n'ont jamais manqué.

Peut-être parce que nous recommandions à nos malades une hygiène bucco-dentaire soignée, nous n'avons jamais constaté chez eux de liseré gengival ni alvéolaire, pas plus que de réaction parotidienne.

PLOMB DUROUX OU NEOTROPE

Une seule de nos malades a été traitée par cette solution colloïdale déjà utilisée, à Paris, par notre ami Tilmant.

Le Plomb Duroux, qui contient par cm³, 0 gr. 0006 de Plomb, se présente sous l'aspect d'un liquide noir, peu transparent, liquide homogène ne paraissant pas flocculer rapidement par vieillissement. A l'ultra-microscope, le colloïde est constitué par une infinité de granules animés d'un mouvement brownien très rapide. Il semble que, lorsqu'on a chauffé préalablement l'ampoule, le nombre des granules soit plus considérable, ce qu'expliquerait une floculation partielle et spontanée du colloïde. La densité micellaire n'atteint pas celle des granions homogénéisés. Les micelles ont le même aspect général, et le liquide inter-micellaire possède une viscosité semblable.

Les ampoules de Néotrope ont une contenance de 5 cm³. Au moment de l'emploi (injection intra-veineuse), on mélange le liquide colloïdal avec le contenu d'une ampoule de 1 cm³ de sérum physiologique, aux fins d'isotoniser. Nous avons, à chaque piqûre, préalablement chauffé l'ampoule contenant le colloïde, pour mieux homogénéiser, au cas où il y aurait une légère floculation.

La malade que nous avons traitée par le Plomb Duroux recevait deux ampoules par semaine. Comme pour les autres malades, nous avons examiné régulièrement son sang, ses urines, son foie et son cœur.

Les injections n'ont été suivies d'aucun phénomène de choc. Par contre, les réactions locales (douleurs, œdèmes, brûlures, etc.), ont été chaque fois très violentes, plus violentes peut-être qu'avec les granions (Voir observation 7).

La malade, habitant la banlieue, a pu très facilement rentrer chez elle après chaque piqûre.

Le traitement a consisté en une série de 20 piqûres, une suspension de trois semaines, et une reprise du traitement combiné à la radiothérapie.

LES OBSERVATIONS

Avant d'utiliser le traitement, par le Plomb, de nos malades cancéreux, nous avons entrepris une série de recherches expérimentales sur des souris cancérisées par le goudron.

Ces recherches, mal conduites, nous l'avouons, n'ont abouti à aucun résultat précis. D'autres expériences, pratiquées sur des lapins cancérisés, sont actuellement en cours au Laboratoire de l'amphithéâtre des Hôpitaux, et dirigées par notre ami, le D^r Huguenin.

Nous ne rapporterons ici que les observations de malades en traitement depuis plus de quatre mois, malades qui ont été régulièrement suivis. Nous ne tiendrons aucun compte des cancéreux nouveaux dont nous avons, depuis peu, commencé le traitement. De ces derniers, nous dirons seulement qu'ils bénéficieront des recherches plus précises et plus scientifiques que nous effectuons en collaboration avec le D^r Tilmant, au sujet de la localisation du Plomb sur les tumeurs, et de son élimination par les émonctoires naturels.

OBSERVATION I.

(Communiquée par notre ami, le Docteur Tilmant.)

Mme L..., 56 ans, est vue par un confrère, en avril 1927, pour une pleurésie droite. Dans ses antécédents, on ne relate en tout et pour tout qu'une occlusion intestinale, opérée en 1919.

Le début de la pleurésie actuelle remonte à plusieurs mois. Elle s'est installée sournoisement, sans frissons, sans fièvre marquée, s'accompagnant d'un amaigrissement considérable et progressif, d'une dyspnée et d'une toux sèche opiniâtre.

L'examen révèle non seulement l'existence d'une pleurésie droite à grand épanchement, mais une petite tumeur du sein gauche (forme squirrhe atrophique) dont le mamelon est rétracté, tumeur datant de plusieurs années, au dire de la malade, et dont la nature maligne ne fait aucun doute. Il existe de nombreux ganglions, surtout sus-claviculaires droits :

Le Bordet Wassermann = négatif ;

Vernes = négatif ;

Réaction de Besredka = négative ;

Vernes résorcine = négatif ;

Réaction de Bothello = douteuse.

L'examen du liquide donne la formule :

Lymphocytes	48 %
Moyens monos.	16 %
Grand monos	21 %
Polynucléaires	13 %
Formes de transition.....	2 %

Pour cent leucocytes, il y a 142 hématies et 9 grandes multinucléées ou à noyau en croissant et protoplasma vacuolaire.

Toutes les cultures du liquide ont été négatives, de même la réaction de Besredka et le Vernes-résorcine.

Enfin, l'inoculation au cobaye est restée négative.

La radio montre un épanchement remontant à l'épine de l'omoplate.

Le diagnostic de pleurésie tuberculeuse, jusqu'à présent porté, est écarté ; celui de pleurésie cancéreuse confirmé.

La malade étant entrée dans une maison de santé n'est revue que le 26 juin 1927. Les signes subjectifs et objectifs de l'épanchement ont augmenté ; la dyspnée est particulièrement intense, et le liquide ponctionné plusieurs fois a toujours révélé la présence de grandes cellules à noyau fragmenté et vacuolaire

Réaction de Bothello = positive ;

Réaction de Besredka = négative ;

Pas de B. K. ni d'autres microbes.

Le 7 juillet, ponction de 2.200 cm³.

Le 13 juillet, ponction de 2.350 cm³.

Le 24 juillet, ponction de 1.900 cm³.

Le 21 juillet : biopsie d'un ganglion sus-claviculaire droit :

« Ganglion envahi et presque entièrement détruit par une « tumeur formée de cellules arrondies polyédriques ou anguleuses, à noyaux volumineux, parfois bourgeonnants, déformés et très souvent en mitose atypique. — Ces cellules se « disposent en vastes nappes régulières ; elles sont en général « très rapprochées les unes des autres ; la capsule conjonctive « d'enveloppe du ganglion est, sur quelques points, effondrée « par les cellules cancéreuses qui commencent à envahir le « tissu adipeux cancérique. On trouve d'ailleurs à ce niveau quelques vaisseaux comblés par elles. — Conclusion: adénite cancéreuse consécutive à un épithélioma glandulaire probable. »

Traitement par le plomb colloïdal Dausse intra-veineux à 2 pour 10.000.

Le 24 juillet.....	0 gr. 0002
Le 29 juillet.....	0 gr. 0004
Le 5 août.....	0 gr. 0008
Le 12 août.....	0 gr. 0008
Le 19 août.....	0 gr. 0012
Le 26 août.....	0 gr. 002
Le 2 septembre.....	0 gr. 002
Le 9 septembre.....	0 gr. 002
Le 16 septembre.....	0 gr. 002
Soit.....	<u>0 gr. 0114</u>

Or, depuis le 24 juillet, il n'y eut plus aucune ponction pleurale ; peu à peu l'état de la malade s'est amélioré ; elle se lève et peut se promener.

Arrêt des injections pendant un mois.

Le 17 novembre 1927, à la radioscopie, on constate une pachypleurite de toute plèvre droite, sans épanchement liquide. — Une ombre opaque au niveau du tiers moyen du poumon, ombre immobile à contours irréguliers et très obscurs.

Du 24 novembre au 27 décembre 1927, la malade reçoit 0 gr. 044 de plomb Dausse en 6 injections.

Toutes les injections sont bien supportées, sans incident. La malade se plaint seulement de douleurs de pleurite adhésive et de dyspnée plus ou moins intense.

Or, pendant la durée de ces deux traitements, les ganglions inguinaux, cervicaux et claviculaires ont diminué de moitié : ils ont acquis une dureté fibreuse anormale.

La tumeur du sein semble avoir durci, elle n'a pas augmenté de volume.

Epilogue : La malade est morte en février 1928 d'une broncho-pneumonie double, à évolution rapide, qui l'a emportée en trois jours.

OBSERVATION II

(Communiquée par notre ami, le Docteur Tilmant.)

Mme L., 60 ans, a été opérée en juillet 1922 pour un épithélioma du sein droit, avec curage axillaire. — Suppuration post-opératoire. — Puis radiothérapie.

En février 1927, dyspnée intense, toux sèche et opiniâtre.

L'examen aux rayons X révèle une grosse opacité irrégulière du médiastin moyen postérieur, avec grosse adénopathie hilare droite. — Sinus costo-diaphragmatique droit comblé. — Champ pulmonaire droit voilé dans son ensemble. — Cependant les deux sommets s'éclairent normalement à la toux.

On pratique 4 séances de radiothérapie pénétrante (40 minutes).

Du 4 juin au 5 juillet, on injecte 0 gr.054 de Plomb Dausse intra-veineux. La malade passe un mois à la campagne. Elle est revue, le 13 août, par un radiologiste de Nancy qui n'aurait

plus trouvé trace d'opacité médiastinale. De fait, la malade se sentant bien, ne toussant presque plus, décide de voyager et va faire une saison dans les Pyrénées.

(Toutes les réactions sérologiques de la tuberculose ont toujours été négatives.)

Actuellement, la malade est dans un état de santé satisfaisant et mène une existence absolument normale.

OBSERVATION III.

(Personnelle.)

Mme Ch., nous a été adressée en mars 1927 par un confrère de banlieue qui désirait avoir notre avis sur le diagnostic de la lésion dont elle était porteuse.

Nous nous trouvons en présence d'une femme de 42 ans, jusqu'à présent bien portante. Bien constituée, elle a un fils, âgé de 18 ans, et n'a jamais présenté d'autres troubles que des symptômes de gastrite légère: Hyperchlordrie, d'ailleurs peu marquée. Cependant, depuis 4 mois, elle a maigri de 10 kilog.; et peu à peu est apparue au niveau de l'épigastre une grosseur qui n'a cessé d'augmenter de volume, grosseur au sujet de laquelle elle vient consulter.

A l'examen, nous trouvons un abdomen aplati, sans contraction; au-dessus de l'ombilic: une masse dure, grosse comme un poing d'adulte, régulière, peu bosselée, et très mobile latéralement, en haut et en bas. La palpation n'en est pas douloureuse, sauf lorsqu'on essaie de déplacer à l'extrême cette masse anormale. On note quelques ganglions inguinaux indurés, pas de ganglions sous et sus-claviculaires, ni axillaires.

La malade nous dit ne présenter que des digestions lentes, sans douleurs précises; des pesanteurs d'estomac et quelques régurgitations acides. Elle n'a jamais vomi. Elle ne suit aucun régime spécial.

L'examen somatique ne révèle aucune particularité, ni au point de vue pulmonaire et cardiaque, ni au point de vue hépatorénal. Examen du système nerveux: normal.

En présence de cette tumeur énorme, très mobile, et en l'absence de troubles gastriques sérieux, nous pensons à un cancer du côlon transverse.

L'examen radiographique nous montre que la lésion siège sur la face antérieure de l'estomac, au niveau du bas-fond, et qu'elle a tendance à envahir le pylore; celui-ci demeure entr'ouvert et béant, laissant passer facilement le liquide opaque.

Une laparotomie est décidée. A l'ouverture du ventre on constate qu'il s'agit bien d'un cancer d'estomac développé, au maximum, au niveau de la face antérieure de l'organe, propagé non seulement au pylore, mais débordant la grande courbure et envahissant la face postérieure et le côlon transverse adhérent et rétracté à ce niveau. Il existe une pléiade ganglionnaire dans le petit épiploon et dans le ligament gastro-colique. D'emblée, la tumeur paraît inextirpable.

Parce que les communications gastro-duodénales sont assurées, le pylore étant pour ainsi dire béant, on ne fait pas de gastro-entérostomie et on referme la paroi.

Les suites opératoires sont banales ; la malade quitte l'hôpital le onzième jour. (Essais de radiothérapie (1.000 R.), après sensibilisation au saccharose. — 4 séances qui ne sont pas poursuivies, la malade étant trop fatiguée.

Nous avons régulièrement suivi Mme Ch. pendant 6 mois. La tumeur palpable, a régulièrement augmenté, et l'état général, satisfaisant au début, a commencé à décliner rapidement à partir de juillet 1927. En août, quelques vomissements apparaissent, l'amaigrissement devient extrême.

Au début de septembre, sur les instances du mari qui nous supplie de « faire quelque chose », nous décidons, sans conviction d'ailleurs, de tenter un traitement par le Plomb.

La malade est revue le 9 septembre, notre impression est qu'elle est à toute extrémité et qu'elle ne passera pas la semaine. La maigreur est squelettique, et la faiblesse intense : la malade ne peut se tourner d'elle-même dans son lit. La tumeur perceptible a doublé de volume (17 centimètres $\times$ 13 cent.). Des ganglions sont apparus dans les aisselles et régions sus-claviculaires. — Le ventre est plat, sans ascite ; on ne sent pas le lobe droit du foie, dont le lobe gauche paraît normal. Rate non perceptible.

Devant les instances de la famille, nous consentons à entreprendre un traitement par les colloïdes métalliques.

L'examen du sang révèle :

Globules rouges	3.400.000
Globules blancs	8.000
Hémoglobine	75 %

Pourcentage :

Grands monos.	9 %
Lymphocytes	20 %
Poly. N. B.	64 %
Eosino	5 %
Métamyélocytes	2 %

L'examen des urines révèle des traces d'albumine.

Glycose = 0.

Le 11 sept. 1927, injection de granions de Plomb : 1/3 cm³
(Petite réaction de choc une heure après.)

Le 14 septembre, 1/2 cm³ granions.

Le 16 septembre, 1/2 cm³ granions.

La malade accuse une à deux heures après l'injection une brûlure au niveau de la tumeur épigastrique, brûlure accompagnée de sensations de spasmes et qui disparaît 20 minutes plus tard. — Le soir, elle présente quelques contractures intestinales douloureuses que nous cataloguons coliques de plomb; elles durent jusqu'au lendemain soir, accompagnées d'une constipation opiniâtre.

Le 20 septembre, nous retrouvons la malade moins affaiblie, on a pu la lever la veille et la mettre sur une chaise-longue. Elle a absorbé quelques aliments solides. Elle se plaint de ne pouvoir se servir de la main droite, (les injections intra-veineuses avaient été pratiquées au niveau du pli du coude droit). De fait, elle présente une parésie radiale inférieure droite, parésie surtout marquée au niveau de l'extenseur commun, sans participation du long supinateur. Le bras et la main gauches sont indemnes — Pas de céphalée, pas de bourdonnements d'oreilles. Tension: Vaguez 8 1/2/6. Pas d'albumine dans les urines.

Devant ces incidents que nous interprétons, à tort ou à raison, comme saturnins, nous proposons de suspendre le traitement. Nous ordonnons de prendre quotidiennement, et par la bouche, une ampoule de granions de cuivre homogénéisés, midi et soir; puis, sur les instances de la famille, nous injectons dans la veine 1/2 cm³ de plomb mélangé à 1 cm³ de cuivre.

Le 22 septembre..... Plomb : 1/2 + Cuivre 1

Le 24 septembre..... Plomb : 1/2 + Cuivre 1 1/2

Le 27 septembre..... Plomb : 1/2 + Cuivre 1 1/2

Le 30 septembre..... Plomb : 1/2 + Cuivre 1 1/2

Examen de sang :

Globules rouges	3.320.000
Globules blancs	8.500
Hémoglobine	70 %

Pourcentage :

Poly. N. B.....	63 %	
Eosino	6 %	
Grands et moyens mono....	5 %	—
Lympho	21,5 %	
Métamyelocytes	4,5 %	

Urines = Albumine : traces — Glycose = 0

Les incidents : coliques et parésie radiale sont complètement disparus. Une dernière injection a lieu le 4 octobre 1927 : plomb 3/4, cuivre 1 1/2.

La malade a donc reçu en tout : 0,0045 de plomb actif.

Pendant tout ce traitement, l'état général évidemment très bas dès le début, ne s'est pas aggravé. L'ait qui nous a paru extraordinaire, la tumeur palpable a nettement diminué. Sa consistance est plus dure. Etant donné l'état de maigreur extrême de l'abdomen on sent parfaitement sous la tumeur principale un énorme placard induré qui correspond à la masse néoplasique gastro-colique.

Pendant ce laps de temps, la température a oscillé autour de 37°, n'atteignant 38° qu'une seule fois.

En somme, après un mois de traitement, nous retrouvons la malade dans l'état où elle était au début des injections : ni mieux, ni plus mal. Craignant une intoxication progressive par le plomb, nous arrêtons le traitement le 4 octobre.

La malade est morte le 2 novembre. Nous l'avons revue la veille dans un état de cachexie extrême. A l'examen du ventre, la masse proéminente était complètement disparue, dans la profondeur on sentait la tumeur indurée, plus large que la main, moulant la colonne vertébrale — Le foie paraissait normal; il n'y avait pas d'ascite.

Les ganglions inguinaux étaient ce que nous les avons trouvés lors du premier examen. Les ganglions axillaires et sus-claviculaires n'étaient plus qu'à peine perceptibles.

La malade étant morte dans sa famille, il ne nous a pas été possible d'en pratiquer l'autopsie.

OBSERVATION IV.

(Personnelle.)

M. M..., âgé de 64 ans, nous est adressé le 6 janvier 1927 par un confrère de banlieue, avec le diagnostic, un peu superficiel, de sténose du cardia. L'interrogatoire du malade, son examen clinique et radioscopique montrent qu'il s'agit, en réalité, d'une sténose pylorique serrée, avec distension atonique de l'estomac et spasmes intermittents du cardia.

M. M... est un homme robuste, jusqu'à présent, batelier de son métier, qui depuis deux mois a vu son appétit disparaître, des vomissements survenir à intervalles réguliers, ainsi que des régurgitations mal odorantes, et qui, en ce laps de temps, a maigri de 7 kilos.

Le 14 janvier, laparotomie exploratrice: énorme néopylorogastrique envahissant le méso-côlon, le côlon, et formellement inextirpable. Bien que, par erreur, le malade n'ait pas été préparé et que son estomac soit distendu comme une outre, nous décidons, le ventre ouvert, de pratiquer une gastro-entérostomie. L'état des lésions ne nous permet de faire qu'une anastomose antérieure pré-colique. Au cours de l'opération, un flot de liquide gastrique s'échappe de la bouche stomacale, inondant les compresses de protection. Fermeture en un plan, drainage.

En dépit de ces mauvaises conditions opératoires, le malade guérit et cicatrise normalement.

Avant son départ de l'hôpital, le 7 février, nous décidons d'entreprendre un traitement aux granions de Plomb. — La première injection de 1 cm³ est suivie d'une réaction formidable: grands frissons répétés, température à 40°, état nauséux et adynamique; oligurie albumineuse et diarrhée. En présence de ces symptômes, d'autant plus alarmants qu'ils se sont prolongés pendant près de trois jours, nous décidons de suspendre le traitement, sous cette forme tout au moins.

Le 21 février, le malade revient nous voir. Son état général est satisfaisant. Il a engraisé d'un kilog. L'appétit est revenu: Il mange de tout et songe à reprendre son travail de batelier.

A l'examen: cicatrice normale, non douloureuse; on distingue sous la paroi abdominale la masse néoplasique irrégulière et dure, marquée précédemment par la distension gastrique.

Examen des urines: Albumine = 0. Glycose = 0.

Examen du sang: Azotémie: 0 gr. 25.

Globules rouges	4.960.000
Globules blancs	5.800
Hémoglobine	95 %

Pourcentage :

Poly. N. B.....	60 %
Eosinos	2 %
Lymphos	28 %
Monos.	9 %
Métamyelocytes	1 %

Nous décidons de tenter le traitement au plomb colloïdal. Parce que le malade avait fortement réagi à une dose moyenne de granions, et que, pour venir se faire piquer, il est dans l'obligation de voyager plusieurs heures en tramway, nous décidons de lui injecter du Plomb colloïdal Dausse à la concentration de 0 gr. 002 par cm³.

21 février	5 cm ³	soit	0 gr. 010
28 février	5 cm ³	soit	0 gr. 010
6 mars	5 cm ³	soit	0 gr. 010
13 mars	10 cm ³	soit	0 gr. 020
20 mars	10 cm ³	soit	0 gr. 020
27 mars	10 cm ³	soit	0 gr. 020
3 avril	10 cm ³	soit	0 gr. 020
Soit.....			<u>0 gr. 110</u>

A ce moment, l'état général du malade est aussi satisfaisant que possible, il a bon appétit, et mange à sa faim. Depuis son opération il a engraisé de 3 kg. 200.

Nous décidons de le laisser un mois sans traitement, en le priant d'absorber régulièrement des granions de cuivre homogénéisés.

Le 8 mai, reprise du traitement, 5 cm³ de Plomb Dausse. Ce jour, examen de sang : Azotémie : 0 gr. 43.

Globules rouges.....	4.200.000
Globules blancs.....	8.000
Hémoglobine	95 %

Pourcentage :

Poly. N. B.....	61 %
Eesino	3 %
Lympho.	26 %
Mono.	6 %
Métamyélocytes	4 %

Examen des urines : albumine = traces. — Glucose : = 0.

L'examen radioscopique montre que la bouche artificielle fonctionne normalement, que le liquide passe en petites quantités par le pylore. Cette région est assombrie par la masse néoplasique irrégulière, difficile à délimiter, et qui se confond avec l'opacité hépatique.

Le 15 mai, injection de 5 cm³ de Plomb Dausse.

Le 22 mai, le malade revient affaibli, amaigri, et déprimé. Nous l'examinons rapidement ; il existe au niveau de tout l'épigastre, de chaque côté de la cicatrice opératoire, une contraction de la paroi qui ne permet de rien sentir dans la profondeur. Le reste du ventre est souple, il semble qu'il y ait un peu d'ascite libre.

Les urines ne contiennent pas d'albumine. Le malade se plaint de coliques sèches très douloureuses.

Nous suspendons le traitement provisoirement, laissant le malade au régime lacté et au repos complet pendant 15 jours.

OBSERVATION V.

(Personnelle.)

Mlle H., âgée de 43 ans, nous est adressée par M. le professeur Brocq, le 13 décembre 1927.

Elle présente au niveau de l'un et l'autre sein de volumineuses tumeurs accompagnées d'adénopathies axillaire et cervicale bilatérales. Rien de particulier à noter dans ses antécédents. C'est en juin dernier (1927), que son attention a été attirée sur le sein droit au niveau duquel elle ressentait des douleurs brusques et des tiraillements. Ces phénomènes disparurent en quelques jours, la malade n'y prêta point attention.

Six semaines plus tard, le sein gauche présente des symptômes analogues, gêne et douleurs peu intenses et intermittentes.

A ce moment, la malade s'aperçoit que ses seins augmentent de volume et de consistance.

Un mois plus tard, apparaissent des ganglions dans les aisselles droite et gauche. Puis, plus tard encore, au niveau du cou.

Nous la voyons le 13 décembre. Les deux seins, à peine déformés dans leur ensemble, sont, l'un et l'autre, envahis par une tumeur massive, épousant assez régulièrement la forme des organes. (Dimensions moyennes: à droite, 11 × 9 cm.; à gauche, 10 × 7 cm.) Leur consistance est ferme, sans être très dure. Le mamelon est rétracté et les bords tumoraux arrondis

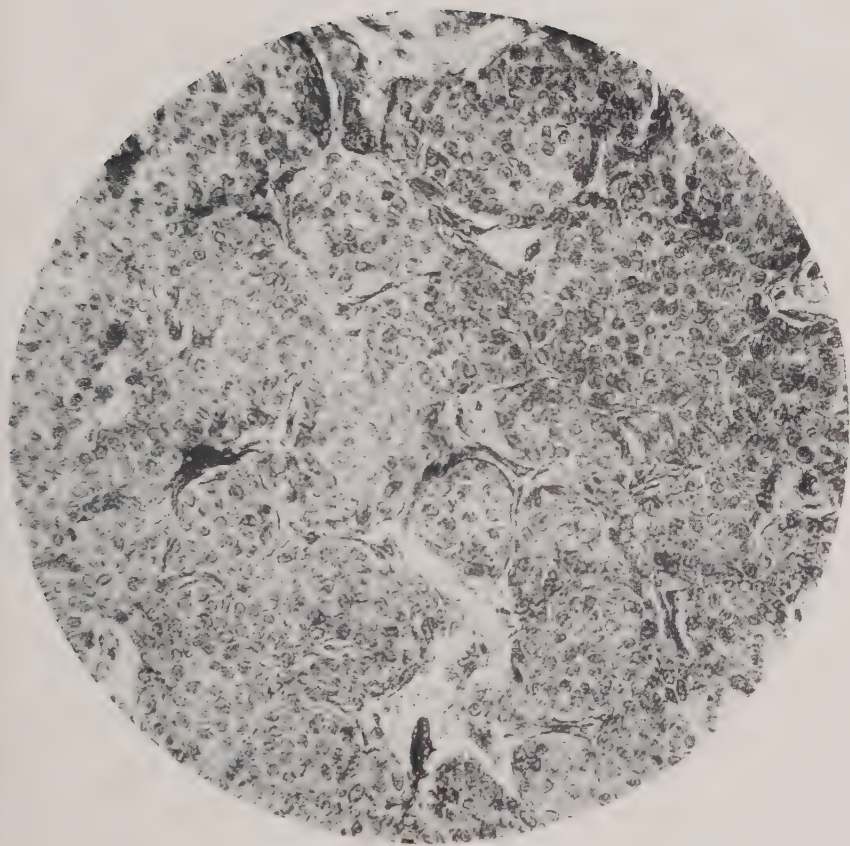


Fig. 1. — Malade observation 5.

Première biopsie (ganglion cervical), avant traitement.
(Obj. 6, ocul. 4 proj. Zeiss, distance: 0 m. 60).

Préparation et microphotographie, non retouchée, personnelles.)

et polycycliques. Les tumeurs, sauf au niveau du mamelon, n'adhèrent pas à la peau. A droite, elles se prolongent un peu vers l'aisselle. Les régions axillaires droite et gauche sont remplies de ganglions hypertrophiés, fermes, roulant bien sous le doigt. De même, au niveau des régions sus-claviculaires droite et gauche, et carotidienne droite, il existe une poly-adénopathie de même aspect.

La malade n'a jamais présenté d'écoulement sanguin par les mamelons.

Depuis quelques semaines, Mlle H... se plaint d'une légère dyspnée continue du type emphysémateux. L'examen radioscopique et radiographique du thorax montre une opacité légère des deux sommets qui s'éclairent mal à la toux ; de gros ganglions hilaires, avec ramifications en éventail dans l'un et l'autre poumon. Pas de lésions ulcéreuses paraissant en évolution. Les culs-de-sac diaphragmatiques sont libres ainsi que le médiastin postérieur. La malade a une toux sèche, intermittente, elle n'expectore pas et se plaint surtout de sa dyspnée, qui, par temps humides, présente des exacerbations asthmatiformes. (De l'avis de plusieurs radiographes, l'aspect du thorax est celui d'une sclérose pulmonaire consécutive à une infection bacillaire ancienne.)

Le jour même, nous prélevons, à l'anesthésie locale, un des ganglions cervicaux droits, situé derrière le sterno-cleido-mastoïdien, dans la région carotidienne moyenne.

A l'examen microscopique, le ganglion est entièrement envahi par un épithélioma à petites cellules, dont les éléments, tassés les uns contre les autres, forment des amas pseudo-glandulaires, bordés d'une mince lame collagène. A première vue, l'ensemble de la formation ressemble, étant donné la dimension minime des cellules, à un épithélioma naevique non pigmentaire. Nous avons opéré une série de recherches des pigments par argentations progressives : toutes ont été négatives,

La cytologie est d'activité moyenne, les mitoses sont d'ailleurs presque toutes régulières et symétriques.

Le ganglion est complètement envahi par le néoplasme. On retrouve à peine, en bordure, quelques éléments lymphocytaires sans architecture définie. La coque conjonctive est mince, d'épaisseur normale, et les cellules néoplasiques ne débordent pas dans le tissu adipeux périphérique. Diagnostic : épithélioma atypique pseudo-glandulaire, très actif (Fig. 1.)

Réactions sérologiques: Bordet Wassermann: négatif.

Hecht : négatif.

Vernes : négatif.

Examen de sang :

Globules rouges	4.750.000
Globules blancs.....	7.000
Hémoglobine	90 %

Pourcentage :

Poly. N. B.....	65 %
Eosino	1,5 %
Lympho.	26 %
Mono.	7 %
Métamyélocytes	0.5 %

Examen des urines : Albumine = 0 — Glycose = 0.

Azotémie : 0,32. — Pachon : 15/7.

Le 20 décembre, nous commençons le traitement qui consiste en injections intra-veineuses de Plomb colloïdal Dausse à 0, gr. 002 par cm³. (A noter que la malade, employée des Postes, n'interrompt nullement son travail pendant la durée du traitement.)

20 décembre 5 cm³.

Pendant 3 jours, à la suite de cette première injection, la malade éprouve des douleurs assez violentes dans les deux seins : sensations de plaie ouverte et brûlures.

27 décembre 5 cm³.

3 janvier 5 cm³.

Périphlébite légèrement douloureuse au niveau de la dernière piqûre.

10 janvier 5 cm³.

Il existe toujours de la douleur au niveau des tumeurs pendant les 24 heures qui suivent l'injection :

17 janvier, la malade est réglée : on ne fait pas de piqûre.

24 janvier..... 5 cm³.

31 janvier..... 5 cm³.

7 février..... 7 cm³.

14 février..... 10 cm³.

28 février..... 10 cm³.

6 mars 10 cm³.

13 mars 10 cm³.

La malade a donc reçu, à ce jour, 0 gr. 184 de Plomb. Elle a engraisé de 4 kilogs ; nous décidons d'interrompre le traitement pendant un mois, période pendant laquelle la malade absorbera par la bouche, aux repas de midi et du soir, une ampoule de granions de cuivre Fouard.

Nous revoyons la malade le 3 avril, et l'examen clinique nous donne les renseignements suivants :

Le sein gauche a nettement diminué de volume ; les dimensions moyennes de la tumeur sont de ce côté de 8×6 . La diminution du sein droit est moins appréciable : nous notons approximativement $10 \times 8 \frac{1}{2}$.

Au moment des règles, dans les deux ou trois jours qui précèdent l'hémorragie, les seins augmentent de volume et sont plus douloureux ; ces symptômes disparaissent dès l'apparition de l'écoulement menstruel. En dehors de cette période, et depuis l'arrêt du traitement par le Plomb, la malade n'a éprouvé aucune sensation de brûlure, ni de tiraillements.

En plus de la diminution appréciable des tumeurs principales, ce qui nous frappe surtout est l'augmentation très nette de leur consistance. Les seins sont durs comme bois, franchement mobiles sur les plans profonds, et légèrement douloureux à la pression.

Les ganglions axillaires sont également et très nettement plus fermes, eux aussi sensibles à la pression. A noter, enfin, au niveau de l'incision cervicale qui nous a servi pour le prélèvement biopsique une cicatrice chéloïdienne, non douloureuse, mais très dure et fibreuse.

Examen du sang :

Globules rouges	5.000.200
Globules blancs	8.000
Hémoglobine	95 %

Pourcentage :

Poly. N. B.	67 %
Eosino	2 %
Lympho.	22 %
Mono.	6 %
Métamyélocytes	3 %

Urines : Albumine = 0. — Glycose = 0.

Pachon = 14,5/6. — Azotémie : 0, 36.

Le 16 avril, à l'anesthésie locale, nous prélevons un des ganglions axillaires droits. Nous le fixons : 1° une moitié dans du liquide de Hollande ; 2° un autre fragment au formol bromuré ;

ce dernier fragment en vue de recherches ultérieures sur la localisation possible du Plomb métallique.

Examen microscopique de cette seconde biopsie: le ganglion est rempli de tissu épithéliomateux, d'aspect pseudo-glandulaire et constitué par des éléments petits, dépourvus de sécrétion, ayant souvent une disposition acineuse. Les mitoses semblent moins nombreuses que dans la première biopsie.

Du ganglion normal, il ne persiste que la coque fibreuse, fortement épaissie du reste, et de rares débris lymphoïdes parasinusaux. Par contre, si nous comparons la première biopsie avec cette seconde, nous constatons que si l'aspect général du tissu cancéreux, sa cytologie et son activité sont à peu près identiques, la réaction fibreuse, nulle lors du premier examen, est beaucoup plus nette lors du second. (V. microphoto n° 2.)

Sans doute, par places, le tissu néoplasique n'est soutenu que par le collagène basal des pseudo-acini. En d'autres endroits, au contraire, on rencontre des plages de tissu conjonctif fibreux, au collagène bien constitué, aux fibres épaisses, qui semblent remplacer, repousser et encercler les tissus de néoformation maligne. Il s'agit d'un conjonctif jeune, rempli de fibroblastes et de cellules inflammatoires en métaplasie

Or, sur les préparations de la première biopsie aucun aspect de ce genre n'a pu être décelé.

Enfin, la coque fibro-conjonctive du ganglion est nettement plus épaisse sur cette seconde biopsie.

Nous revoyons la malade le 20 avril. Etat général bon, amaigrissement de 200 grammes.

Urines : albumine = 0. — Glycose = 0.

Examen de sang : azotémie : 0,30.

(Il n'a pas été fait de nouvelle numération.)

La dyspnée paraît avoir augmenté ; il s'agit surtout d'une dyspnée d'efforts, sans râles à l'auscultation. Le cœur est normal, la tension au Pachon de 14, 1/2/7. L'examen des seins et ganglions ne présente rien de particulier. Pendant la période de repos thérapeutique les lésions n'ont que peu diminué. Les tumeurs et les masses ganglionnaires ont conservé leur dureté si accentuée, elles ne sont plus douloureuses à la pression. Il semble seulement que les deux mamelons soient plus rétractés et plus adhérents.

Le 20 avril, reprise du traitement avec une solution colloïdale de Plomb fraîche (Dausse) à 0 gr. 002 par cm³.

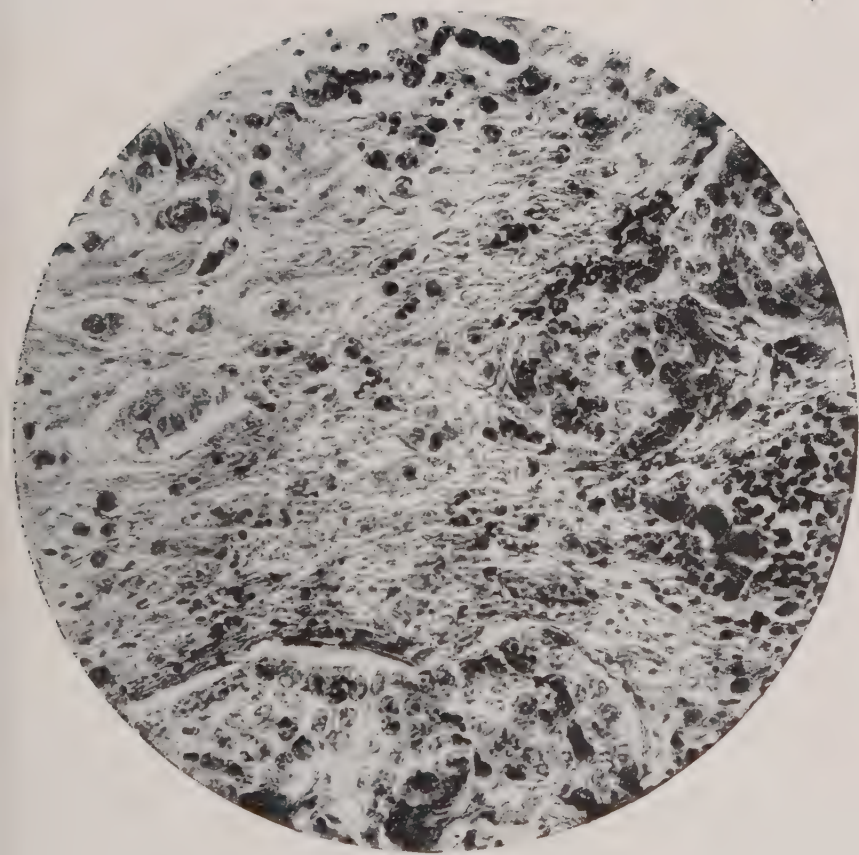


Fig. 2. — Malade observation 5.

2^e Biopsie, après traitement (ganglion axillaire).

(Obj. 6, ocul. proj. Zeiss, n^o 4, distance: 0 m. 60).

Préparation et microphotographie, non retouchée, personnelles.)

Le 20 avril.....	5 cm3.
Le 27 avril.....	5 cm3.
Le 5 mai.....	5 cm3.
Le 15 mai.....	7 cm3.

Soit 0 gr. 44 de plomb et, en comptant la première série : 0 gr. 228.

Après un traitement à dose progressive de deux mois, et si l'état général de la malade et ses fonctions hépato-rénales le permettent, nous instituerons un traitement radio-thérapeutique, tout en surveillant de près, et les lésions tumorales et l'état général organique.

OBSERVATION VI.

(Personnelle.)

Mme V..., âgée de 47 ans, nous a été adressée en novembre 1926, par M. le professeur Lejars, pour prélèvement biopsique du col de l'utérus.

Le prélèvement a été effectué au niveau de la lèvre antérieure ulcérée du col.

Résultat de l'examen microscopique : épithélioma malpighien intermédiaire, bien que sans para-kératose Cytologie très active.

A la suite de cet examen, la malade est adressée à M. le docteur Rubens-Duval pour traitement radiumthérapique.

Nous la revoyons en mai 1927, porteuse d'un col dur, d'apparence fibreuse, ne saignant pas, et parfaitement mobile.

En juin, la malade recommence à saigner. Elle retourne consulter le docteur Rubens-Duval, qui conseille l'hystérectomie.

Le 7 juillet : hystérectomie abdominale totale (Pr. Brocq et Giet). L'utérus vient difficilement. Etant donné l'état général de la malade, qui est très fatiguée, on ne fait pas de Wertheim : Hystérectomie totale simple mais difficile, au cours de laquelle on sectionne le vagin trop près du col, et, c'est notre impression, en pleine propagation néoplasique.

Pas d'incidents post-opératoires.

Examen de la pièce : Epithélioma malpighien interstitiel, ayant détruit la presque totalité du col et envahi les cul-de-sacs vaginaux.

Le surlendemain de l'opération, nous donnons à la malade, dans un peu d'eau, le contenu d'une ampoule de granions de cuivre homogénéisés.

Le 10, même traitement qui détermine des brûlures d'estomac.

De même, le 11: vomissements.

On décide de remplacer l'ingestion de cuivre par des injections intra-veineuses de granions de plomb.

Le 14 : 1^{re} injection de plomb Fouard, 1/2 cm³.

Peu de réaction générale, gêne douloureuse mal localisée dans la région du petit bassin.

Le 16	1 cm ³	granions Pb.
Le 20.....	1 cm ³	—
Le 22.....	1 cm ³	—
Le 26.....	1 cm ³	—
Le 29.....	1 cm ³ 1/2	—
Le 31.....	1 cm ³ 1/2	—
Le 3 août.....	1 cm ³ 1/2	—
Le 7 août.....	1 cm ³ 1/2	—

Chaque injection s'accompagne d'un grand frisson survenant une demi-heure à une heure après la piqûre, frisson avec rachialgies et lombalgies, puis, pendant 5 à 8 heures, douleurs intenses (brûlures, picotements d'aiguilles, tiraillements) au niveau du petit bassin et de la zone génitale.

Le 7 août, examen d'urine : albumine = 0. — Glycose = 0.

Examen de sang : Azotémie = 0, 42.

Globules rouges	4.480.000
Globules blancs	8.800
Hémoglobine	90 %

Pourcentage :

Poly. N. B.....	60 %
Eosino	3 %
Lympho.	28 %
Mono.	7 %
Métamyélocytes	2 %

Tension artérielle Pachon : 18/8.

A l'examen génital, on sent nettement des végétations molles dans le cul-de-sac cicatriciel du vagin, végétations tendant à

envahir principalement la face postérieure. Ces végétations saignent légèrement au simple toucher.

Le 9 août 1cm3 granions Pb.

Le 12 août 1 cm3 granions Pb.

Réaction fébrile à la suite de la piqure : 39° 5

Le 14 août..... 1/2 cm3

Le 16 août..... 3/4 cm3

Le 20 août..... 3/4 cm3

Le 24 août..... 3/4 cm3

Chaque injection est suivie d'un frisson intense et de douleurs localisées dans la région du petit bassin. La température oscille entre 37° 5 et 38° 5, voire 39° le soir. Mme V... a donc reçu, à ce jour, 0 gr. 0151 de plomb actif. Nous décidons de suspendre le traitement et de laisser la malade au repos, d'autant qu'une certaine quantité d'albumine est apparue dans les urines.

Le 6 septembre, la malade, toujours sub-fébrile, va cependant beaucoup mieux, elle a repris un kilog et vient elle-même au laboratoire nous consulter. Les pertes blanches, acides et malodorantes, qui étaient disparues à la suite de la radium-thérapie, sont réapparues et gênent considérablement la malade.

L'examen génital montre que les végétations néoplasiques n'ont pas sensiblement diminué. Elles sont devenues plus fermes, elles ne saignent pas au toucher, sauf une petite prolifération développée sur la face postérieure du vagin, qui est molle, rouge, et qui suinte.

Examen des urines : Albumine = 0.

Le 6 septembre: injection de 1/2 cm3 granions Pb.

Le 9 septembre..... 1/3 cm3 —

Le 11 septembre..... 1 cm3 —

Le 13 septembre..... 1 cm3 1/2 —

Le 16 septembre..... 1 cm3 1/2 —

Le 17 septembre..... 1 cm3 1/2 —

Soit: 0 gr. 0067 et, avec la première série: 0 gr. 0218.

La malade étant très fatiguée, nous la prions d'aller se reposer à la campagne, non sans avoir fait radiographier son petit bassin, radiographie dont nous parlerons plus loin.

Dans le courant d'octobre, Mme V..., revient nous voir. Elle a maigri, elle perd énormément: pertes jaunes et fétides, quelquefois rosées.

A l'examen : les végétations vaginales semblent moins exubérantes ; elles sont dures au toucher et saignent un peu. Par contre, on sent dans le bassin une masse irrégulièrement arrondie, dure, douloureuse, située un peu à droite de la ligne médiane et très adhérente à la paroi osseuse. (Masse ganglionnaire de voisinage.)

Examen de sang : azotémie : 0 gr. 42.

Globules rouges	3.879.000
Globules blancs	9.200
Hémoglobine	85 %

Pourcentage :

Poly. N. B.	66 %
Eosino	4 %
Lympho.	20 %
Mono.	6 %
Métamyélocytes	4 %

Urines : Albumine : traces. — Glycose = 0.

Température : 37° 5 — 38° 5.

Devant cet insuccès, nous décidons d'interrompre le traitement au Plomb et demandons à notre ami, le docteur Gilbert, d'instituer un traitement de radiothérapie pénétrante.

Après chaque séance de radio, nous examinons la malade et tapponnons le vagin avec une compresse imprégnée d'un autobouillon-vaccin glycérimé.

La malade est très fatiguée. Elle peut à peine suivre les séances régulièrement. On est obligé de diminuer de moitié la dose des Rayons X. (500 R. au lieu de 1.000 R.)

En janvier, sur notre conseil, elle retourne à la campagne. Nous avons eu, depuis, et régulièrement, de ses nouvelles. L'état général est médiocre : amaigrissement de 8 kgs. Appétit capricieux, mais conservé. Pertes de plus en plus considérables, accompagnées d'hémorragies légères, de symptômes de cystite. Les dernières nouvelles annonçaient des urines sanglantes.

OBSERVATION VII.

(Personnelle.)

Mme D..., âgée de 55 ans, nous est adressée, le 15 janvier 1928, pour une récidive de cancer du sein, par le professeur Brocq. Elle a été opérée, le 28 février 1927, d'une tumeur du sein gau-



Fig. 3. — Malade observation 7.
(Avant traitement.)

che dont elle ne s'était aperçue que trois semaines avant. — Ablation du sein avec curage axillaire (l'examen histologique n'a pas été fait).

A l'examen clinique, on se trouve en présence d'une femme petite, forte, présentant des signes manifestes d'un éthylysme, qu'elle avoue d'ailleurs.

Le sein gauche est remplacé par une vaste cicatrice chéloïdienne allant du sommet du bras à la partie inférieure du thorax; cicatrice très douloureuse, sous laquelle on sent des placards et des nodosités adhérents en profondeur comme en superficie, et dont la nature maligne ne fait aucun doute.

Vers le milieu de cette cicatrice existe une large ulcération irrégulière, rouge et suintante

Le bras gauche est légèrement oedémacié. On sent un bloc ganglionnaire axillaire.

Le sein droit est occupé par une tumeur dure, irrégulière, adhérente à la peau, et non aux plans pectoraux, ayant son centre sous le mamelon qui est à peine rétracté. Ganglions axillaires de ce côté.

Ses lésions sont très douloureuses aux dires de la malade, tant au toucher que spontanément (brûlures, picotements, sensations de tension très marquée).

En présence de ces vastes lésions et devant la nature indubitable de ces tumeurs récidivées, nous n'avons pas pratiqué de prélèvements biopsiques.

Examen du cœur: normal.

Examen pulmonaire: à l'auscultation, comme à la radioscopie on ne trouve aucun signe de métastase.

Examen d'urines: albumine = 0 — glycosé = 0.

Examen du sang: azotémie: 0,44.

Globules rouges	5.001.000
Globules blancs	7.000
Hémoglobine	100 %

Pourcentage :

Poly. N. B.	60 %
Eosino	2 %
Lympho.	30 %
Mono.	8 %
Métamyélocytes	0,5 %

La malade n'est plus réglée depuis 5 ans. Son état général est satisfaisant, l'appétit est capricieux (éthylisme).

Nous décidons d'instituer un traitement par le Néotrope intra-veineux, à raison d'une ampoule de 5 cm³ deux fois la semaine.

Du 17 janvier au 6 avril 1928, la malade a reçu 20 ampoules, soit: 0 gr. 06 de plomb.

Pendant cette période, les lésions se sont modifiées de la façon suivante: à première vue elles ont augmenté: la chéloïde et les récidives sous-jacentes, thoraciques, axillaires et brachiales, sont devenues monstrueuses, turgescentes et très douloureuses tant spontanément qu'au palper. La malade ne dort pas la nuit sans analgésique ni hypnotique. Le bras gauche est oedématisé et violet, par contre l'ulcération a été remplacée par une cicatrice chéloïdienne irrégulière dans le prolongement de la cicatrice opératoire.

Le sein droit est énorme, il a presque doublé de volume. C'est une masse informe dont on aperçoit à peine le mamelon rétracté, et dont la peau, adhérente, présente le signe de la peau d'orange sur une très large surface.

Au toucher, qui est très douloureux, on constate que la tumeur du sein droit est augmentée approximativement d'un tiers.

Mais sa consistance a nettement changé. Sous la peau, indurée et infiltrée, on sent une masse ligneuse, dont le pourtour est plus mou, presque fluctuant.

On a l'impression que la tumeur n'a pas grossi, mais qu'elle est entourée d'une zone d'infiltration inflammatoire consistante, zone qui la fait adhérer dans la profondeur au grand pectoral.

A gauche, l'impression est la même: sous la chéloïde élargie et autour des ganglions axillaires, on sent les tissus distendus, fermes et durs. On ne perçoit plus nettement les nodosités isolées ou réunies en placards. Dans son ensemble, la peau est rougeâtre et violacée, par places il y a un oedème gardant le godet. A noter que chaque injection a été suivie d'une augmentation des douleurs et des symptômes locaux.

Le 6 avril, nous suspendons les injections et laissons la malade au repos pendant un mois, période pendant laquelle elle absorbe régulièrement des granions de cuivre.

Ce jour: examen d'urine: albumine = 0 — glycosé = 0.

Examen du sang: azotémie: 0,38.

Globules rouges	4.080.000
Globules blancs	9.200
Hémoglobine	95 %

Pourcentage :

Poly. N. B.....	62 %
Eosino	3 %
Lympho.	24 %
Mono.	8 %
Métamylocytes	3 %

Nous revoyons la malade le 10 mai: elle se plaint de douleurs de plus en plus violentes survenant par crise, avec sensations de lancement, jour et nuit.

A l'examen, les lésions sont, s'il est possible, plus considérables encore que précédemment.

Les tissus sont tendus à éclater, aussi bien au niveau du sein droit que de la chéloïde gauche. Le bras gauche, l'avant-bras et la main sont oedématisés.

La malade, cependant, a engraisé de 1 kilo 200.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Nous recommençons une nouvelle série de Néotrope, et, le jour même, nous adressons la malade au Docteur Solomon, le priant d'irradier les régions tumorales.

Le 13 mai, le 17 mai et le 22 mai, nouvelle injection de Néotrope. A cette date nous examinons la poitrine de notre malade qui a reçu quatre doses, de 1.000 R. chacune, de rayons X pénétrants.

La chéloïde gauche a diminué d'épaisseur; à son niveau la peau est moins distendue, sa consistance est la même.

Les ganglions axillaires gauches sont devenus nettement perceptibles, ils ont une dureté ligneuse.

Le sein droit, bien que non directement irradié (seul le côté gauche l'a jusqu'à présent été), a diminué dans de notables proportions : l'infiltration péri-tumorale tend à disparaître, laissant place à une tumeur d'une dureté remarquable. Fait important, l'ensemble du sein est redevenu mobile sur les pectoraux contractés.

Notre intention est de poursuivre les irradiations tout en continuant le Néotrope et en surveillant de près l'état général et local.

Depuis l'institution du traitement radiothérapique le poids de la malade est resté stationnaire; quant aux douleurs spontanées, elles ont totalement disparu.

Il eut été intéressant de contrôler par biopsies l'aspect clinique des lésions. Peut-être avec raison, la malade s'y est formellement opposée. Nous le regrettons d'autant plus que, nous en sommes persuadé, nous aurions trouvé dans ce cas, de quoi pleinement justifier les hypothèses émises dans le chapitre suivant.

Ces observations, en résumé, sont celles de malades atteints de cancers graves, avancés, et pratiquement inopérables.

La technique que nous avons suivie, diffère radicalement de la technique utilisée par les auteurs anglais.

Blair-Bell et ses collaborateurs préconisent une solution relativement concentrée, contenant 0 gr. 005 de Plomb au cm³.

Nos solutions les plus fortes (Plomb Dausse) sont à 0 gr. 002, les moins fortes (Plomb Duroux) à 0 gr. 0006.

L'un des avantages, et non le moindre, de cette dispersion est la bonne conservation et le peu de tendance à la floculation des suspensions utilisées.

Nous avons dirigé le traitement d'une façon également différente de celle de Blair-Bell.

Alors que les auteurs anglais injectent d'emblée 20 cm³ de leur solution, soit 0 gr. 120 de Plomb, nous n'avons jamais dépassé, à la première injection, une dose dix fois moindre.

Enfin, à la technique de Blair-Bell: deux injections de 20 cm³ et 2 injections de 10 cm³, chacune séparée de la précédente par un intervalle de dix jours, — repos d'un mois et reprise des injections de 10 cm³ jusqu'à ce que le malade ait reçu 120 cm³, soit 0 gr. de Plomb; nous avons préféré, suivant en cela les conseils de Duroux, un traitement plus lent et légèrement progressif.

Notre malade la plus anciennement traitée (observation 5), n'a reçu, en cinq mois, que 0 gr. 228 de Plomb.

LES INCIDENTS DU TRAITEMENT

Par contre, nous n'avons observé aucun des accidents graves signalés par les auteurs anglais.

Une de nos malades (observation 3) a présenté un syndrome intestinal passager, ressemblant aux coliques saturnines, en même temps qu'une parésie radiale inférieure, fait extraordinaire, unilatérale. (Du côté droit, où les injections étaient pratiquées.) Ces incidents n'ont duré que quelques heures. Ont-ils rétrocédé à l'injection intra-veineuse d'un mélange de granions de Plomb et de Cuivre? Nous l'ignorons. Ils se sont, en tous cas, produits chez une malade d'une cachexie extrême.

Ces réserves faites, nos malades ont, jusqu'à présent, fort bien supporté le traitement.

Au point de vue rénal, nous n'avons observé ni hématurie, ni albuminurie importantes. L'azotémie n'a jamais atteint 0 gr. 50. Ni hypertension, ni liséré gingival, ni tuméfaction parotidienne, ni troubles hépato-digestifs (ictère, nausées, vomissements).

Nous n'avons jamais noté, en dehors des anémies dues au cancer lui-même (observation 3), de diminution sensible, ni d'altération des globules rouges. Nous n'avons jamais constaté l'apparition des fameuses granulations basophiles dans les hématies signalées chez les saturnins; pas de diminution notable de l'hémoglobine. Le plus souvent, après une série d'injections, les malades ont présenté une légère éosinophilie, et, fait constant, un certain degré de métamyélocytose (3, 4 et 5 %.).

Nous ne tenons aucun compte des réactions de choc consécutives aux injections de granions. Ces réactions

nous ont beaucoup gêné dans l'instigation des traitements. Ainsi que nous l'avons noté plus haut, grâce aux recherches persévérantes de M. Fouard et à une légère modification de sa technique de purification, il semble que ces incidents n'aient plus à se reproduire avec les nouveaux granions de Plomb récemment expérimentés.

Sans doute, nous ne saurions tenir le Plomb colloïdal et ionisé pour un métal de toxicité nulle; mais nous pouvons affirmer, qu'employé aux doses que nous préconisons, ce Plomb ne nous a jamais donné d'accidents sérieux.

Jusqu'à plus ample informé, nous sommes persuadé que les accidents graves rapportés par les auteurs anglais, sinon même les accidents du saturnisme en général, sont la conséquence de l'introduction dans l'organisme de sels de plomb, de chlorures, de sulfates, de carbonates, ou simplement d'oxydes. Il y aurait intérêt croyons-nous, à effectuer dans ce sens des recherches toxicologiques.

A ce point de vue, nous insistons sur les qualités de pureté absolue du Plomb que nous avons utilisé. La méthode employée par M. Fouard, en particulier, pour l'obtention des granions, est telle, que le métal se trouve adsordé sur les micelles colloïdales sous une forme moléculaire, c'est-à-dire rigoureusement pure. Des différents colloïdes de Plomb, par nous utilisés, nous estimons que les granions sont, de beaucoup, les plus actifs.

LES RÉSULTATS OBTENUS

Il serait pour le moins prématuré et exagéré de parler de résultats complets et définitifs : aucun de nos malades ne peut se dire actuellement guéri. Nous n'avons assisté à la disparition intégrale d'aucune des tumeurs étudiées.

Nous ne tiendrons aucun compte de la diminution, pourtant si marquée, de la tumeur de la malade de l'observation 3, ayant, à diverses reprises, assisté à de semblables effondrements tumoraux chez les malades très cachectiques et à l'agonie. Et cependant, la fonte progressive d'une pareille tumeur, alors que, du fait de l'amaigrissement extrême de l'abdomen, elle aurait dû nous paraître, au contraire, plus proéminente, cette disparition, accompagnée de durcissement et de diminution des ganglions éloignés n'en est pas moins impressionnante. Il eut été intéressant de contrôler, par bio- et nécrosie, la transformation cytologique possible. Nous ne l'avons pu, et nous avons dit pourquoi.

Il nous est également très difficile de contrôler les résultats obtenus chez notre malade de l'observation 4 (épi. gastrique). L'engraissement de 3 kgs. observé est, peut-être, c'est même probable, un bienfait de la gastro-entérostomie. Il est non moins certain que le traitement institué (Plomb Dausse) n'a pas nui à cet engraissement, ni au retour à un état de santé florissant.

Nous estimons que le traitement de la malade de l'observation 4 (épi. du col récidivé) n'a donné aucun résultat précis. Peut-être avons-nous ralenti l'évolution des récidives vaginales, c'est une impression plus qu'une certitude.

Il nous est apparu, au cours de nos recherches, que l'action du Plomb colloïdal sur les cancers malphigiens

était moins marquée, sinon moins certaine, que celle constatée sur les cancers glandulaires ou cylindriques. Cette hypothèse demande à être vérifiée sur un plus grand nombre de cas; vérification qui, à propos de mala des nouveaux, depuis peu en traitement, semble se produire.

Nous estimons que les autres malades, 1, 2, 5 et 7 (cancers du sein avec ou sans récidives et métastases) ont bénéficié de notre thérapeutique.

Les tumeurs de la malade 5 sont en voie de diminution manifeste, ainsi que les ganglions correspondants.

La tumeur de la malade 7, après avoir présenté les symptômes locaux signalés et sur lesquels nous reviendrons plus loin, est également en voie de disparition.

Non seulement l'évolution (rapide dans l'observation 5) des tumeurs a été enrayée, mais il y a eu régression partielle; donc résultat positif.

Quant à la malade de l'observation 1, communiquée par le Dr Tilmant, il serait ridicule de nier l'action du traitement par le Plomb dans la disparition si rapide de l'épanchement pleural **cancéreux**.

Ce traitement a-t-il favorisé l'apparition de la broncho-pneumonie mortelle? Faute de preuves, nous ne le croyons pas, et considérons cette infection suraiguë du poumon comme un phénomène indépendant et surajouté, dont l'intensité et la gravité, ont, tout au plus, été accentuées par la présence de lésions pulmonaires néoplasiques anciennes et sclérosées.

DISCUSSION

Nous avons, au début de nos recherches, admis, à priori, les conclusions de Blair-Bell et de ses collaborateurs, au sujet de la fixation élective du Plomb sur la cellule cancéreuse.

Ayant étudié l'action du Plomb sur l'épithélium chorionique de femelles intoxiquées par ce métal, Blair-Bell conclut à une action effective du Plomb qui provoque l'atrophie, la dégénérescence et la cytolysé des cellules en question. C'est, au surplus, de cette façon que l'on doit expliquer l'avortement si fréquent chez les saturnins.

Parce que la nature chimique de la cellule cancéreuse, atypique et dédifférenciée, et ses propriétés biologiques la rapprochent de la cellule choriale, Blair-Bell en a déduit la possibilité d'une action nécosante du Plomb sur la cellule néoplasique.

De fait, il est prouvé que le plomb exerce une influence néfaste sur la croissance des cellules normales (végétales et animales) et cela à des dilutions de 1 pour 100.000 Il semble que plus la cellule est jeune, active, plus l'action du Plomb est manifeste.

Or, les premiers essais de Blair-Bell sur le traitement du cancer prouveraient que, vis-à-vis du Plomb, la cellule cancéreuse se comporte comme un élément jeune et en croissance active.

Et cependant la localisation élective du Plomb de la cellule néoplasique n'en demeure pas moins fort discutée. Il est certain que les différents auteurs ont constaté, après traitement, des diminutions de tumeurs, s'accompagnant à l'examen microscopique de nécroses étendues

du tissu cancéreux, d'hémorragies interstitielles. Rien encore ne prouve que ces lésions soient la conséquence d'une action directe du Plomb sur la cellule maligne.

Une seule preuve entraînerait notre conviction: la mise en évidence du Plomb sur une préparation histologique. Nous l'avons tentée à différentes reprises, nous servant, à cet effet, de solutions de K. I. de concentration variable. Nous n'avons jamais réussi à déceler la moindre trace du métal dans le cytoplasme ou à son voisinage immédiat. Du reste, après coup, nous avons constaté que *in-vitro*, la réaction de l'iodeure de Plomb ne se produisait pas avec les colloïdes utilisés.

Nous avons cherché à doser le métal dans des tissus normaux et cancéreux de nos malades et animaux traités. La technique de ces micro-dosages est très complexe et au-dessus de notre compétence. Nous sommes actuellement en relation avec un chimiste distingué, et nous nous proposons de reprendre, en collaboration avec lui, cette recherche et ces dosages minutieux, à l'aide de réactifs spéciaux.

Plus grossièrement, nous avons essayé, par la radiographie, de rechercher, dans une opacité spéciale des tumeurs, la preuve d'une localisation du métal.

Les solutions employées, radiographiées dans des tubes de quartz, sont légèrement opaques aux rayons. L'opacité est plus marquée pour les granions; elle est à peine sensible pour le Plomb Dausse (D^r Tilmant).

Les recherches effectuées ne nous ont donné que des déboires. Il était à prévoir que, même fixé, le Plomb le serait en trop minimes proportions pour donner une opacité perceptible à travers le corps humain.

Notre ami Tilmant, au début de ses expériences personnelles, était parti de l'idée suivante: considérant le Plomb comme l'aboutissement de désintégration du radium, il s'était demandé s'il ne serait pas possible de le fixer sur la cellule cancéreuse, au même titre que s'y fixent les sels et émanations radioactifs; (à supposer que

le Plomb possède un reliquat de radioactivité). Pas plus que les autres, Tilmant n'a, jusqu'à présent, donné les preuves formelles de cette fixation élective.

Les expériences de Kotzareff, au sujet de la fixation du radium, et ses travaux sur l'organo-radiumgraphie, sont d'une précision et d'une rigueur vraiment remarquables. Si admirables que soient les résultats de Kotzareff, on ne peut ne pas tenir compte des critiques que lui a adressées (Soc. Biologie, 1925,) un savant de la valeur de Lacassagne. Ce dernier admet la fixation des émanations radioactives sur le cancer (émanations injectées dans le sang ou dans le péritoine), mais au même titre que sur les autres organes et à un degré moindre que sur le foie, les reins et le poumon.

Il nous est difficile, faute d'une expérience personnelle, de prendre parti dans une discussion si grosse de conséquences.

Nous avons tenté, une seule fois, l'auto-photographie d'une souris porteuse de cancer du goudron et ayant reçu des granions de Plomb. Après deux heures d'exposition sur une plaque entourée de papier noir, le cliché est demeuré vierge. Nous ne saurions néanmoins conclure quoi que ce soit de cette trop incomplète expérience.

Il y aurait, d'après nous, grand intérêt à ce que les expériences de Gurwitsch soient reprises et que l'on déterminât, par comparaison avec une tumeur non traitée, l'existence ou l'absence de radiations mitogénétiques dans les tumeurs traitées par le Plomb. Il est certain que si, dans le second cas, les radiations mitogénétiques ne se manifestaient pas, il y aurait là une preuve formelle de la fixation élective du Plomb.

De tous les auteurs qui ont étudié le Plomb dans le cancer, Blair-Bell et ses collaborateurs sont à peu près les seuls à admettre la fixation élective de ce métal sur le cyto-nucléoplasme cancéreux. Et, somme toute, cette fixation n'est rien moins que prouvée.

Cependant il est, dans ce mode de traitement, un phénomène clinique absolument net et d'une constance remarquable. Nous voulons parler de la douleur et des symptômes locaux présentés par chaque malade à l'endroit de la tumeur, et après chaque injection intra-veineuse de Plomb. Ce syndrome est d'une intensité variable, suivant le produit utilisé et selon la dose injectée. Il ne fait jamais défaut. Tous les expérimentateurs l'ont signalé : Blair-Bell, Martland, Von Sochocky et Hannah Hoffman, Tilmant, Duroux, Wood, Cunningham et Glynn. Nous-même avons été parfois impressionné par l'intensité de ce syndrome local. Moindre avec le Plomb Dausse, ce syndrome est tel avec les granions, que le malade hésite parfois à continuer son traitement. Il apparaît une demi-heure à une heure après l'injection; c'est une douleur d'abord légère, avec exacerbatons passagères, puis continue, sensation de tiraillements, de brûlures, de plaies, le malade se plaint d'être rongé par un animal, parfois il éprouve des lancements analogues à ceux qui traduisent une suppuration sous tension. Ces phénomènes se prolongent pendant une, deux ou trois heures, parfois toute la journée. Ils disparaissent peu à peu, pour se reproduire à l'injection suivante.

Avec le Plomb Duroux, le syndrome local apparaît plus lentement, après la deuxième ou troisième injection. Il n'en est pas moins intense.

Enfin, à l'examen des malades, on constate une modification appréciable des tumeurs.

Ainsi que nous l'avons signalé, chez la malade de l'observation 7, traitée au Plomb Duroux, est apparue, rapidement, une sorte d'infiltration inflammatoire, moins dure et moins dense que la tumeur et que la chéloïde, infiltration qui, au cours du traitement, a pris des proportions inquiétantes, au point que nous avons été sur le point d'interrompre, à différentes reprises, les piqûres. Cette réaction péri-tumorale a toujours été du type inflammatoire, s'accompagnant d'œdème douloureux à la pression. Elle est rapidement disparue,

malgré la continuation du Néotrope, dès la deuxième séance de radiothérapie.

Sur les malades traités par le Plomb Dausse et les granions, nous n'avons jamais rencontré d'infiltration pareille. Au cours du traitement, nous avons noté un durcissement progressif des tumeurs et ganglions, en même temps qu'une limitation des lésions. Cette limitation s'est poursuivie, bien qu'avec moins de netteté, pendant les interruptions de traitement. De la sorte, une tumeur adhérente dans la profondeur est devenue plus mobile, plus franchement libre. Les tumeurs de la malade de l'observation 5, tout en devenant plus fermes, et d'une dureté ligneuse, se sont en même temps rétractées et ont diminué de volume, diminution qui, bien que mesurée approximativement, n'en est pas moins appréciable. (11×9 cm. à droite sont devenus $10 \times 8,5$ — 10×7 à gauche, devenus 8×6). Mêmes phénomènes du côté des ganglions.

Ces réactions locales nous ont impressionné par leur netteté et leur constance. Nous ne pouvions pas en rechercher la cause dans le traitement utilisé. Et nous nous sommes demandé si le colloïde de Plomb ne se localisait pas, soit d'une manière élective, soit au moins dans des proportions notables, sur le tissu péri-tumoral sur le stroma cancéreux, y déterminant une hyperplasie douloureuse, du type inflammatoire, avec sclérose secondaire, ou bien une sclérose d'emblée, avec limitation progressive du néoplasme (à noter que, dès le début de son traitement, la cicatrice cervicale de la première biopsie de la malade de l'observation 5 est devenue franchement chéloïdienne).

D'autres auteurs ont, avant nous, signalé l'action du Plomb et sa fixation sur le conjonctif: Martland et ses collaborateurs admettent que le plomb injecté est rapidement phagocyté, puis fixé sur le système réticulo-endothélial. Wood croit que le métal se fixe sur les capillaires du stroma, en provoque une thrombose suivie d'hémorragies, puis de nécrose (cette théorie est à rapprocher de

celle de Vaquez, pour qui le Plomb agit sur les surrénales et provoque une crise de vaso-constriction). Duroux constate également la prolifération fibreuse limitant les boyaux néoplasiques.

Pour en avoir la certitude, nous avons pratiqué, chez la malade de l'observation 5, l'ablation d'un nouveau ganglion axillaire. Les constatations histologiques ont amplement justifié nos hypothèses. (Voir microphotos, 1 et 2.)

Alors que le ganglion cervical, prélevé avant traitement, était complètement rempli de boyaux néoplasiques, tassés les uns contre les autres, sans conjonctif autre que le collagène basal ; l'étude microscopique du second ganglion montre qu'une partie des boyaux cancéreux est remplacée, après destruction ou refoulement, par un tissu conjonctif jeune, au collagène franchement basophile et farci de cellules en pleine activité : fibroblastes bien constitués ou éléments inflammatoires en métaplasie.

La fibrose s'étend à la capsule ganglionnaire qui est plus épaisse que normalement.

Sans doute, les boyaux néoplasiques ne sont pas complètement détruits, loin de là, mais un élément de bon pronostic a fait son apparition, le tissu conjonctif scléreux.

Ainsi que le montre la microphoto n° 2, ce tissu est, par endroits, très abondant, il disloque et encercle les boyaux cancéreux. Nous n'avons noté aucune des altérations vasculaires signalées par Wood.

En somme, la modification histologique correspond bien à la modification clinique. Sous l'influence du traitement, il y a eu hyperplasie de type scléreux du stroma cancéreux, avec tendance marquée à la limitation du processus envahissant..

DES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE STROMA-RÉACTIONS

Malgré les travaux considérables de Dominici, Rubens-Duval, Barcat, et ceux de Roussy, Leroux, Peyre, Lacasagne, pour ne s'en tenir qu'aux auteurs français, il est au moins curieux que nombre de cancérologues — les allemands principalement — n'admettent pas l'existence d'une défense locale de l'organisme contre le cancer.

Ainsi que nous l'avons noté au début de ce travail, notre conviction est faite à ce sujet: la stroma-réaction est, avant tout, un processus de défense organique. Tout traitement dont le résultat consiste en une augmentation de la réaction de défense est un traitement favorable qui doit retenir l'attention du spécialiste. Et nous sommes convaincus que le Plomb agit de cette façon.

Nous avons l'habitude de distinguer plusieurs types de stroma-réactions anti-cancéreuses:

1° *La stroma-réaction physiologique et collagène*: On ne la rencontre, à l'état isolé, que dans l'épithélioma au début. Elle est constituée par la limitante normale, mais hypertrophiée, de l'épithélium et correspond à un épaissement de la basale collagène; c'est la stroma-réaction du pré-cancer, non ulcéré, non infecté.

2° *La stroma-réaction du type inflammatoire*, qui se rencontre dans les épithéliomas:

- a) Ulcérés et infectés, (stroma d'inflammation aiguë, à polynucléaires neutrophiles);
- b) Développés au niveau d'une muqueuse à chorion, (stroma d'inflammation subaiguë, à lympho et plasmocytes);
- c) Traités par les radiations ou les agents physiques (stroma à polynucléaires éosinophyles, à lympho et plasmocytes).

- d) Enfin dans les cancers non traités, non ulcérés, où elle apparaît spontanément, et où elle constitue, en général, un élément de bon pronostic.

3° *La stroma-réaction du type macro-phagocytaire* (la pseudo-tuberculose de Rubens-Duval): Il est rare de rencontrer cette réaction dans les cancers non irradiés, (bien que nous en ayons constaté quelques cas). C'est une réaction à cellules géantes, et souvent d'architecture folliculaire. Elle se produit au contact de boyaux épithéliaux en voie de cytolypse. La figure n° 4 micro-photo de notre collection personnelle, en montre un exemple. Il s'agissait d'un cancer du col insuffisamment irradié, et hystérectomisé secondairement. On assiste à la phagocytose des éléments néoplasiques détruits, dont on reconnaît les débris dans le pseudo-plasme de la cellule géante. C'est, à notre avis, une réaction « à corps étrangers », et, à de rares exceptions près, elle ne se produit que lorsque la vitalité des éléments néoplasiques a été suffisamment atténuée, spontanément ou artificiellement.

4° *La stroma-réaction à type scléreux*: elle semble de beaucoup la plus efficace. Elle peut être, et c'est le cas le plus fréquent, secondaire aux stroma-réactions inflammatoires. Dans d'autres cas, elle est primitive. Lorsque, sans traitement spécial, elle est intense, on peut considérer, jusqu'à un certain point, que le cancer évolue spontanément vers la guérison.

A titre de documentation, en voici un exemple:

Mme S..., âgée de 53 ans, reçoit, le 15 janvier 1922, un coup dans le sein droit; il s'y produit une grosseur (hématome), qui ne se résorbe pas; en avril suivant, elle vient consulter M. le Professeur Lejars. Celui-ci porte le diagnostic de fibro-adénome, et conseille l'ablation de cette petite grosseur. Opération le 7 avril, à l'anesthésie locale, la pièce opératoire nous est remise au laboratoire.

Examen histologique: La pièce est entièrement constituée par un épithélioma paraissant très actif (nombreuses mitoses), du type pseudo-glandulaire par places,

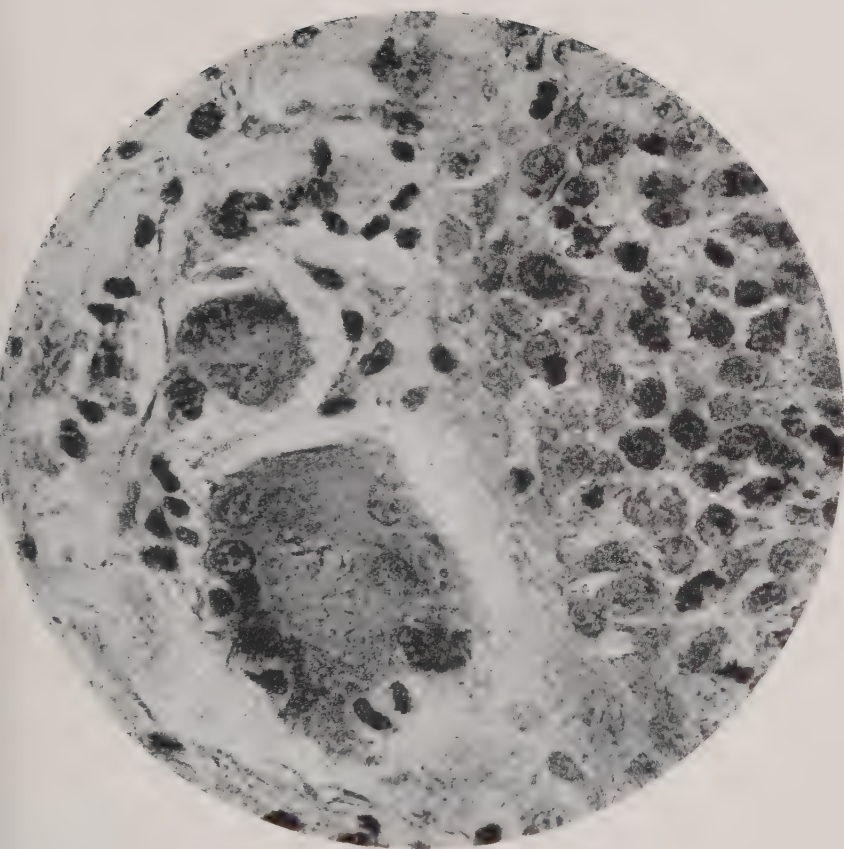


Fig. 4. — Type de réaction macrophagocytaire du stroma, dans un épithélioma irradié.

(Obj. Zeisse, 1/12, ocul. proj. Zeiss, 4, distance: 0 m. 60).

Préparation et microphotographie, non retouchée, personnelles.)

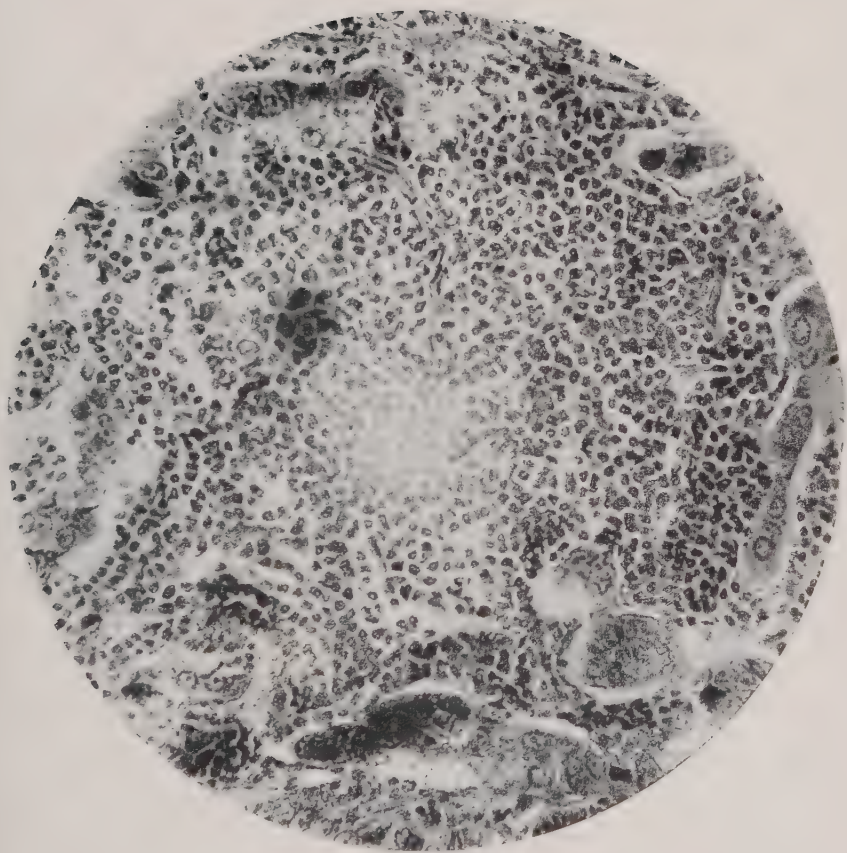


Fig. 5. — Mme S...

Vue de la stroma-réaction au niveau de la tumeur principale du sein.

(Obj. 7, ocul. 6, distance: 0 m. 40).

Préparation et microphotographie, non retouchée, personnelles.)

diffus en d'autres endroits. La stroma-réaction est surtout lympho-conjonctive. En certains points les amas lymphoïdes sont tels qu'ils encerclent complètement les boyaux épithéliaux (voir microphoto n° 5) : à un faible grossissement, on croirait à une suppuration. En d'autres endroits, il existe une légère réaction conjonctivo-fibreuse, donnant à la tumeur un aspect de squirrhe. A noter que la pièce opératoire nous a été remise dans son entier, et que, manifestement, le processus néoplasique déborde la portion de tumeur enlevée.

Néanmoins, en raison de cette stroma-réaction intense, et du *modus vivendi* de la malade qui habite la campagne, où elle mène une existence des plus hygiéniques, nous ne conseillons pas l'amputation du sein. Nous avons revu Mme S..., d'abord tous les huit jours, puis tous les quinze jours, enfin tous les mois. La cicatrisation s'est opérée normalement : il y a eu pendant quelques semaines un peu d'induration au niveau de l'angle externe de la plaie opératoire, induration qui a disparu spontanément. Etat général parfait.

En février 1923, la malade se plaint de dyspnée, avec toux et point de côté thoracique : nous nous méfions d'une métastase pulmonaire. Ni l'examen clinique, ni l'examen radiologique ne montrent de condensation parenchymateuse ; un examen plus complet de la malade nous prouve qu'elle présente, en réalité, des petits signes d'urémie (azotémie = 0 gr. 55). Grâce à un traitement approprié, tous ces symptômes disparaissent en quelques jours.

En juin de la même année, alors que la plaie opératoire du sein droit est complètement cicatrisée (elle est toujours restée légèrement douloureuse à la pression), nous trouvons dans l'aisselle droite un ganglion gros comme une amande, très dur, roulant sous le doigt et sur les plans profonds. Nous décidons de l'extirper. Le 12 juin à l'anesthésie locale, ablation du ganglion situé au contact du grand dentelé, suture profonde et superficielle ; cicatrisation sans incident.

Examen histologique du ganglion: L'organe est entièrement rempli par une néoformation conjonctive et fibreuse, au collagène constitué par de grosses trames épaisses qui sillonnent le ganglion dans tous les sens. Il ne reste plus trace de tissu lymphoïde, mais, dans ce réticulum conjonctif, on rencontre de nombreux boyaux épithéliaux néoplasiques, d'activité moyenne, qui sont, en quelque sorte, encerclés et étouffés par la prolifération fibreuse (voir microphoto, n° 6).

Nous avons continué à revoir régulièrement la malade. Elle n'a jamais, depuis cette date, présenté aucun signe de récurrence, *in-situ*, ni à distance. L'examen pulmonaire est absolument normal, l'examen hépato-rhénal également; l'examen de la colonne vertébrale et du système nerveux ne décèle aucune anomalie.

Voici donc une tumeur du sein qui, bien qu'incomplètement extirpée, il y a six ans, et bien qu'ayant donné une métastase ganglionnaire l'année suivante, n'a pas récidivé depuis. Or, au niveau de la tumeur principale, nous avons trouvé une réaction très intense du type inflammatoire subaigu (lympho et plasmocytes). Au niveau du ganglion récidivé, nous avons trouvé une réaction scléreuse d'une activité rare. Nous restons persuadé que la malade ne présentera plus d'accident de ce côté. Nous continuons à la suivre et à la surveiller régulièrement.

Nous ne voulons pas dire que dans l'étude et le pronostic d'un cancer la réaction locale de défense soit tout, la cytologie tumorale, rien. Nous sommes au contraire persuadé que la variété et l'efficacité de la stroma-réaction dépendent autant de la cytologie épithéliomateuse que de l'état général du malade. (L'étude, entre autres, (M. le professeur Delbet) des épithéliomas sécrétants du sein, avec inversion de la polarité cellulaire, en est une preuve manifeste.) Il existe entre stroma et épithélium un ensemble d'interactions tissulaires. Que le plomb agisse directement sur la cellule cancéreuse en modifiant son état physico-chimique, ce qui ne paraît pas encore prouvé (il semble néanmoins que les cancers radio-ré-



Fig. 6. — Mme S...

Stroma-réaction fibro-conjonctive spontanée, au niveau de la métastose
du ganglion axillaire.

(Obj. 7, ocul. 6, distance: 0 m. 40).

Préparation et microphotographie, non retouchée, personnelles.)

sistants, épithéliomas cylindriques, en particulier, soient, par le traitement au plomb, sensibilisés vis-à-vis des radiations x et y, résultats à rapprocher d'essais de sensibilisation par injection intra-veineuse de dextrose, tentés par Meyer en 1927), ou qu'il agisse indirectement en modifiant et en augmentant la stroma-réaction conjonctive-vasculaire, ou enfin des deux façons à la fois, il ressort de notre expérience personnelle que l'action du plomb colloïdal est certaine. Le résultat de cette action se traduit par une augmentation de la réaction locale, dans le sens inflammation (Plomb Duroux) ou vers le type sclérose (Plomb Dausse et granions). Et jusqu'à preuve du contraire, c'est de cette manière que nous comprenons les bons effets de cette thérapeutique.

CONCLUSIONS

1°) Le traitement des épithéliomas par injections intra-veineuses de plomb colloïdal n'est pas aussi dangereux qu'ont pu le croire les auteurs anglais qui l'ont préconisé, à la condition formelle d'utiliser les solutions colloïdales, relativement faibles, d'un métal d'une pureté rigoureuse.

2° Il ressort de notre expérience que le Plomb ainsi administré se localise sur la tumeur, moins peut-être sur la cellule néoplasique elle-même que sur le stroma de voisinage, y déterminant des réactions hyperplasiques, soit inflammatoires, soit scléreuses.

3° A ce titre, le Plomb apparaît moins comme un médicament spécifique anti-cancéreux que comme un excitant de la défense locale et spontanée, donc comme un adjuvant précieux d'une radio et radiumthérapie bien conduites.

BIBLIOGRAPHIE

- BABES. — Processus de défense des tissus contre le cancer. Rapport de Roussy. (*Ass. fr. cancer*, juillet 1926.)
- BLAIR-BELL. — The influence of saturnism compounds on cell-grown with special reference to the treatment of malignant néoplasm. *Lancet* 1922.
- BLAIR-BELL, HENDRY et ANNETT. — The specific action of lead on the chorion, epithelium of the rabbit, contrasted with the action of copper, thallium and thorium.
(*Journ. obst. and gynéco.* British Imp. 1925.)
- BLAIR-BELL, WILLIAMS et CUNNINGHAM. — The toxic effects of lead administred intravenously. (*Lancey* 1925.)
- BLAIR-BELL. — On the treatment of malignant disease with lead (*Lancet* 1926.)
- BLAIR-BELL. — The nature of malignant neoplasia and treatment of the disease with lead (*Brit. med. journ.* 1926.)
- BLAIR-BELL. — Influence du plomb sur la croissance cellulaire normale et anormale. (*The Lancet*, 9/2/24.)
The liverpool Cancer Research organisation. (*British med. journal*, 20/11/26)
- BOHN. — La vie et la mort, Lib. Stock 1925.
- BROCQ et GIET. — Pathogénie du cancer. (*J. de Méd. et Chir. prat.*, 10/11/26.)
- BORREL, DE COULON, BOEZ — C. R. Soc. Bio. 25/11/22.
- J. C. AUB, A. S. MINOT, L. T. FAIRHALL et P. REZNIKOFF,
The journal of the american medical association,
23/8/26. Recherches récentes sur l'absorption et
l'élimination du plomb par l'organisme.
- CUNNINGHAM. — The clinical effects of the lead in the treatment of malignant disease. (*Brit. med. journ.*, 20/11/26.)

- DOMINICI et BARCAT. — Note sur les processus histologiques de la régression des tumeurs malignes sous l'influence du rayonnement gamma du radium. (C. R. Soc. Bio., 13/6/28.)
- DOMINICI et RUBENS-DUVAL. — Sur les processus histologiques de la destruction des cellules épithéliomateuses par le rayonnement ultra pénétrant du radium. (*Bul. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 29/7/09.)
- DUROUX. — Les cancers. (Masson 1924.)
- DUROUX. — *Presse Médicale*. — 16 mars 1927 « Traitement du Cancer par le plomb ».
- DURANTE — Importance du stroma dans le cancer. (*Bull. Ass. fr. du Cancer*, février 1923.)
- DUPONT et LEROUX. — Importance de l'histologie pour le pronostic des cancers des seins irradiés. *Bull. Ass. franç. pour l'étude du Cancer*. Janvier 1923.
- FERROUX et LACASSAGNE. — Absence de fixation élective sur les tissus cancéreux de l'émanation de radium injectée dans l'organisme. — C. R. Soc. bio., n° 27, 1925.
- FERROUX et LACASSAGNE. — Nouvelle démonstration de l'absence de fixation élective sur les cancers de l'émanation de radium injectée dans l'organisme — C. R Soc. Bio. n° 35, 1925.
- A. FEIL. — Cancer et profession saturnine. (*Presse Médicale*, 28 juin 1924.)
- FITZ WILLIAMS. — The treatment of carcinoma by lead colloïds. (*British med. journal*. Londres 23/4/27.)
- FARRAR. — The reactions of the tissues to radium in treatment of cancer of the cervix. *Surger Gyn. obst.* (Chicago, déc. 1926.)
- E. FOUARD. — Sur une méthode électrique générale de préparation d'hydrosols organo-métalliques. — *Les colloïdes* (Aug. Lumière, mars 1927.)
- E. FOUARD. — Sur une nouvelle méthode de préparation de colloïdes métalliques. — Communication au 5^e congrès de l'Association pour l'avancement des sciences. (Lyon, juillet 1925.)
- E. FOUARD. — Sur un procédé général des préparations des colloïdes métalliques. (C. R. Acad. des Sciences, 7/2/27.)

- GLYNN. — Observation of the histological changes found in cancerous tissues treated with colloidal lead suspension. (*Britisch Méd. Journal*, 20/11/26.)
- FAGE — Recherche sur le tissu lymphoïde dans les épithéliomas non ulcérés du sein et ganglions axillaires correspondants. (*Thèse de Paris*, 1090.)
- P. GIRARD. — Le plomb et le cancer. (*Progrès médical*, 19/11/27.)
- DUHAIL. — Le plomb dans le traitement du cancer. (*Progrès médical*, 19/11/27.)
- GURWITSCH. — Les problèmes de la mitose et les rayons mitogénétiques. (*Bull. d'histologie appliquée*, mai 1928.)
- A. GARRIGUES. — Le plomb guérit-il le cancer ? (*Savoir*, 23 déc. 1922.)
- P. GIRARD. — Action du nitrate de plomb sur le cancer de greffe. (*C. R. Soc. Biol.*, 17/11/22.)
- P. GIRARD. — Action des ions Plomb sur l'évolution des cellules néoplasiques. (*Bull. Ass. Franç. pour l'étude du Cancer* 18/2/24, et *Progrès médical*, 19/11/27.)
- KOTZAREFF. — A propos de l'absence de fixation élective sur les tissus cancéreux de l'émanation de radium. (*C. R. Soc. Bio.* n° 32, 1925.)
- KOTZAREFF et FISCHER. — Les cancers et la physico-chimie. (Vigot 1927.)
- LACASSAGNE. — Les notions actuelles sur les processus histologiques de régression des cancers traités par Rayons X. et radium. (*Paris Médical*, 18/2/22.)
- LAVEDAN. — Le traitement des tumeurs malignes par le plomb, d'après les travaux récents. (*Paris Médical*, 16/4/27.)
- LEROUX. — Guérison spontanée de tumeurs du goudron chez le lapin. (*Ass. Franç. Cancer*, janvier 1927.)
- MAGROU. — Essais sur l'étiologie des cancers. (*Presse médicale*, 28/3/23.)
- LEDUC. — Théorie physico-chimique de la vie. (Poinat, 1910.)
- LEDUC. — Biologie synthétique. (Poinat, 1912.)
- MÉNÉTRIÉR, PEYRON, SURMONT. — Réaction lympho-conjonctive dans l'épithélioma expérimental du goudron. (*Asso. Fr. Cancer*, mars 1923.)

- S. MARTLAND, S. VON SOCHOCKY, HANNAH HOFFMANN. — L'emploi des solutions colloïdales de plomb pour le traitement du cancer. (*Journal of the american association*, 19/3/27.)
- MAGROU. — Recherches sur les radiations mitogénétiques. (*Bulletin d'histologie appliquée*. Juillet 1927.)
- LEROUX et Mme LABORDE. — Rôle du stroma dans le cancer. (*Revue de chirurgie*. 8/11/22.)
- MAGROU. — Le bact. tuméfaciens dans les tissus du cancer des plantes. (C. R. Soc. Bio., 8/11/26.)
- MAGROU — Les tumeurs des plantes. (Travaux de la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière, 1926.)
- MAGROU. — Recherches anatomiques et bactériologiques sur le cancer des plantes. (*Ann. inst. Pasteur*, Paris, 1927.)
- Ph. PAGNIEZ. — Du traitement du cancer par le Plomb. (*Presse Médicale*, 9/2/27.)
- Jean PERRIN. — Les atomes. (Alcan, 1924.)
- ROUSSY et LEROUX. — Réaction du stroma. (*Revue de Chirurgie*, n° 1, 1923.)
- ROUSSY, LABORDE, LEROUX et PEYRE. — Réactions locales et générales au cours des traitements du cancer du col de l'utérus par les rayons X ou radium. (*Bul. Ass. Fr. Cancer*, juillet 1922, déc. 1922, mars 1923.)
- RUBENS-DUVAL et CHÉRON. — Sur les processus histologiques de la régression du cancer de l'utérus sous l'influence du traitement du radium. (XI^e Congrès fr. de méd. 1910.)
- RUBENS-DUVAL. — Les réactions locales et générales de l'organisme à l'égard du cancer. (Congrès de Strasbourg, 1923.)
- RUBENS-DUVAL. — Radiothérapie et défense de l'organisme contre le cancer épithélial. (*Journal Méd. Fr.*, mars 1921.)
- RUBENS-DUVAL. — Processus histologique de défense spontanée de l'organisme contre le cancer. (*Ann. de médecine* n° 1, 1914.)
- STONE et CRAWER. — The colloidal lead treatment of malignant neoplasme. (*Ann. surgery*, Philadelphie, 1927.)
- SOILAND, COSTOLOW et MELAND. — The metallic colloids in the treatment of cancer. (*Radiologie*, Chicago n° 9, 1927.)

- A. TILMANT. — Le traitement du cancer par le Plomb. (*Phare médical*, août 1927.)
- A. TILMANT. — Le traitement du cancer par le Plomb. (*Presse médicale*, 3/12/27.)
- THOMAS. — La chimiothérapie du cancer. Les néoplasmes, 1924.
- ULLMANN. — L'emploi du plomb colloïdal dans le traitement du cancer, d'après la méthode de Blair-Bell. (*Radio-logie*, Chicago, 1927.)
- WATERMANN. — Contribution à l'étude physico-chimique des tumeurs. (*Bull. ass. fr. cancer*, février 1927.)
- WALLON. — Le cuivre dans le traitement du cancer. (B. et M. Soc. méd. de Paris, 27/10/23.)
- WOOD. — The action of colloidal lead on animal tumours. (*British med. Journal*, nov. 1926.)
- WOOD. — Professor W. Blair-Bell's method of treating cancer *Surg. gyn. Obst.* (Chicago, 1927.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
LES RAISONS QUI NOUS ONT INCITÉ A ESSAYER LA THÉRA- PEUTIQUE PAR LE PLOMB DES CANCERS.....	5
LES PRODUITS UTILISÉS.....	13
LES OBSERVATIONS.....	23
LES INCIDENTS DU TRAITEMENT.....	47
LES RÉSULTATS OBTENUS.....	49
DISCUSSION	51
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE	65

SOCIÉTÉ RÉGIONALE
D'IMPRIMERIE
ET DE PUBLICITÉ
VERSAILLES

